

Cope
Diss.

OM SJÆLDNE, SVAGE A-RECEPTORER (A₃, A₄, A₅ OG A_x) HOS MENNESKET

AF

ARNE GAMMELGAARD

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA



LANE MEDICAL LIBRARY

NYT NORDISK FORLAG · ARNOLD BUSCK

KJØBENHAVN MCMXLII

///

*Forsvaret finder Sted Torsdag d. 8. Oktober 1942 Kl. 14
i Anneksauditorium A, Studiestræde 6 o. G.*

OM SJÆLDNE,
SVAGE A-RECEPTORER
(A₃, A₄, A₅ OG A_x)
HOS MENNESKET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153505_0074

OM SJÆLDNE,
SVAGE A-RECEPTORER
(A_3 , A_4 , A_5 OG A_X)
HOS MENNESKET

AF

ARNE GAMMELGAARD



NYT NORDISK FORLAG · ARNOLD BUSCK

KJØBENHAVN MCMXLII

*Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige
Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den
medicinske Doktorgrad.*

København, den 20. Maj 1942.

E. Dahl-Iversen,

h. a. dec.

FORORD

Nærværende arbejde er udført paa universitetets retsmedicinske institut. Institutets chef professor, dr. med. Knud Sand bringer jeg min hjerteligste Tak for udmærkede arbejdsvilkaar og for aldrig svigtende interesse ved arbejdets udførelse.

En del af materialet er indsamlet paa statens seruminstitut, hvis tidligere direktør dr. med. Thorvald Madsen og nuværende direktør dr. med. Jeppe Ørskov jeg bringer min tak for gode arbejdsmuligheder.

En værlig tak ønsker jeg at rette til prosektor, dr. med. V. Friedreich for tilskyndelse og hjælp til arbejdet og for inciterende vejledning under materialets indsamling og bearbejdelse.

Prosektor, dr. med. P. H. Andersen og afdelingsleder dr. med. P. V. Marcussen takker jeg for hjælp og raad paa mange omraader.

Stad. med. Ulla Hartmann har været mig en omhyggelig assistent ved forøgene.

Jeg staar i taknemmelighedsald til de mange mennesker, der velvilligt har stillet blodprøver til min raadighed og til de læger, der har været mig behjælpelig ved udtagning af disse.

Arbejdet er udført med støtte af Carlsbergfondets midler og P. A. Brandts legat, som jeg herved bringer min tak.

Læge Troels Varming takker jeg for hjælp ved korrekturlæsningen.

Endelig takker jeg min hustru læge Ellen Gammelgaard for trofast bistand under arbejdet.

Résuméet er oversat til engelsk af dr. H. Andersen.

København, Juni 1962.

Arne Gammelgaard.

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning	9
------------------	---

KAPITEL I

Undersøgelser over A₃-receptoren

A ₃ -materialet	24
A ₃ -receptorens agglutinationsforhold i iso-B-sera	24
A ₃ -receptorens absorptionsforhold i iso-B-sera	28
A ₃ -receptorens agglutinations- og absorptionsforhold i anti-A-immunsera	31
A ₃ -receptoren i A ₃ B-typen	32
Undersøgelse af agglutininindholdet i A ₃ -personers serum	34
Muligheden for fejlbestemmelse af A ₃ receptoren	35
Paavisning af A ₃ -receptoren hos 2 spædbørn	37
A ₃ -receptorens hyppighed i den danske befolkning	39
A ₃ -blodlegemernes agglutination i anti-O-holdigt okseserum ..	39
1. Tidligere undersøgelser over A-blodlegemers O-antigenindhold	39
2. Egne undersøgelser	43
Diskussion over A ₃ -blodlegemers karakteristiske agglutinationsbilledes fremkomst	46
A ₃ -receptorens variation	50
Undersøgelser over A ₃ -receptorens arvegang	51
Et brud paa A ₃ -receptorens arvegang. Familien H (Friedenreich)	55
Bestemmelse af A-antigenmængden i spyt fra A ₁ -, A ₂ - og A ₃ -personer	58
1. Tidligere undersøgelser over A-antigenmængden i spyt ..	58
2. Egne undersøgelser	61

KAPITEL II

Undersøgelser over A₄-receptoren

A ₄ -receptorens agglutinations- og absorptionsforhold	66
A ₄ -blodlegemernes agglutination i anti-O-holdigt okseserum ..	69
Undersøgelse af agglutininindholdet i A ₄ -personers serum ..	70
Familien J (Friedenreich)	72
Sikkerheden i bestemmelsen af A ₄	73
Undersøgelser over A ₄ -receptorens arvegang	76
Bestemmelse af A-antigenmængden i spyt fra A ₄ -personer ...	77

KAPITEL III

Undersøgelser over A₅-receptoren

A ₅ -receptorens agglutinations- og absorptionsforhold.....	79
A ₅ -blodlegemernes agglutination i anti-O-holdigt okse-serum..	83
Undersøgelse af agglutininindholdet i A ₅ -personers serum ...	83
Sikkerheden i bestemmelsen af A ₅	84
Undersøgelser over A ₅ -receptorens arvegang.....	84
Yderligere 3 A ₅ -tilfælde	86
Bestemmelse af A-antigenmængden i spyt fra A ₅ -personer ...	88

KAPITEL IV

Rubricering af de i de senere aar beskrevne 2 tilfælde af svage A-receptorer	90
---	----

KAPITEL V

Anvendelse af O-sera ved bestemmelse af svage A-receptorer	91
--	----

KAPITEL VI

Immuniseringsforsøg med A ₃ -, A ₄ - og A ₅ -blodlegemer	94
1. Tidligere undersøgelser over immunisering med A-blod- legemer	94
2. Egne immuniseringsforsøg	96

KAPITEL VII

Undersøgelser over et isoleret tilfælde af en svag A-receptor, A _x	100
---	-----

KAPITEL VIII

De svage A-typers praktiske betydning for retsmedicinen og for klinikken	106
1. Betydning for retsmedicinen	106
2. Betydning for klinikken.....	110
Résumé	112
Litteraturfortegnelse.....	131

INDLEDNING

Læren om menneskets blodtyper har sin oprindelse i Landsteiners undersøgelser, der offentliggjordes i 1901. *Landsteiner* (61) opstillede ved undersøgelse af 22 personers blodlegemer og serum det saakaldte ABO-system, omfattende de 4 typer A, B, O og AB, hvoraf den sidste og sjældnest forekommende først paavistes aaret senere af Landsteiners medarbejdere *Decastello* og *Sturli* (15). De følgende aars undersøgelser over typeegenskaberne viste hurtigt, at det drejede sig om uforanderlige, arvelige egenskaber, hvis arvegang dog først i 1924 blev udredet af matematikeren *Bernstein*, der opfattede typeegenskaberne A, B, O som beroende paa sideordnede allelomorfe gener, d. v. s. gener med samme plads i kromosomet, en arvegang, der er velkendt fra arvebiologien under betegnelsen multipel allelomorfi og in casu altsaa omfatter 3 gener A, B og O. Da endvidere A og B dominerer over O, korresponderer de 6 mulige genotyper paa følgende maade med de 4 phænotyper:

Phænotype	Genotype
A	AA
	AO
B	BB
	BO
O	O
AB	AB

Bernsteins arvelighedshypotese har naturligt kunnet anvendes ved de senere aars udvidelser indenfor ABO-systemet. Forskellige undersøgelser fra de sidste aar har nemlig vist, at der ikke eksisterer een type, der kan betegnes A, men at der derimod i øjeblikket kendes 4 forskellige A-typer, betegnet ved A_1 , A_2 , A_3 og A_4 , der hver synes at bero paa et selvstændigt gen, allelomorft med de øvrige blodtypegener.

Da dette arbejde omfatter undersøgelser over blodtyperne A_3 og A_4 samt to ikke hidtil beskrevne (A_5 og A_x), vil det være af interesse forinden omtalen af mine undersøgelser at referere udviklingen i delingen af den oprindelige A-type.

A-typens deling i A_1 og A_2 har sit første udspring i v. *Dungern & Hirszfjelds* (16) undersøgelser fra 1911. De viste, at et anti-A-serum, der absorberes med visse A-blodlegemer, indtil serum er ude af stand til at agglutinere de til absorptionen anvendte blodlegemer, stadig kan agglutinere blodlegemer fra hovedparten af personer af type A og AB (det saakaldte »v. Dungern-Hirszfjeld-fænomen«). V. Dungern og Hirszfjeld antog herefter, at der eksisterede 2 typer A-blodlegemer, der var kvalitativt forskellige, en opfattelse, der ogsaa deltes af flere andre (*Guthrie og Huck* (38, 39), *Coca og Klein* (6)). I modsætning til de nævnte forfattere hævdede *Lattes og Cavazutti* (67) samt *Mino* (72), at v. Dungern og Hirszfjelds fænomen kunde forklares ved en forskellig kvantitativ udvikling af A-receptoren, idet de viste, at blodlegemer med den svage absorptionsevne var i stand til ved anvendelse af tilstrækkelige mængder blodlegemer at fjerne alt anti-A-agglutinin. Denne paastand støttedes yderligere af *Schiff og Hübener* (92), idet de viste, at A-blodlegemers receptorfølsomhed, bestemt ved den svageste serumkoncentration, hvori blodlegemerne netop agglutineredes, fordelte sig efter en regelmæssig kurve (den eksponentielle fejlkurve).

I 1926 offentliggjorde *Landsteiner og Witt* (66) undersøgelser, der støttede v. Dungern og Hirszfjelds opfattelse. Den agglutininindhold, der blev tilbage ved absorption af et anti-A-serum a. m. v. Dungern-Hirszfjeld, opfattede Landsteiner og Witt som en særlig slags anti-A-agglutinin, som de benævnte α_1 , og de antog, at dette agglutinin virkede paa en ekstra receptor A_1 , saaledes at de »stærke« blodlegemers antigenindhold var AA_1 , de »svage«s A, og at anti-A-serum indeholdt 2 agglutinin α og α_1 .

Landsteiner og Witt støttede deres opfattelse paa følgende ræsonnement og iagttagelser. Indeholdt et anti-A-serum kun eet agglutinin, og eksisterede der kun een slags A-receptorer, vilde der ved absorption kun ske en vis nedsættelse af serums titerstyrke ganske som ved en fortynding af serum. Imidlertid viste absorption af et anti-A-serum med A-blodlegemer, at der skete en elektiv forskydning af titeren for A, d. v. s. titeren for A reduceredes betydeligt, eventuelt indtil 0, medens titeren for AA_1 kun udviste et ringe fald, det vil igen sige, at A-blodlegemer havde bundet α , men ikke α_1 . Imidlertid viste forfatterne, at meget store mængder A-blodlegemer var i stand til ogsaa at fjerne saa godt

som alt α_1 , saa at der maatte være en omend ringe affinitet ogsaa mellem α_1 og A-blodlegemer. En anden iagttagelse, hvorpaa forfatterne byggede deres antagelse, var et »afsprængningsforsøg«, hvor de viste, at ved absorption med A-blodlegemer og efterfølgende afsprængning vindes et agglutinin, der reagerer med AA_1 og A-blodlegemer. Absorberes derefter med AA_1 -blodlegemer og foretages afsprængning af det bundne agglutinin, faas et agglutinin, der kun reagerer med AA_1 -blodlegemer. Ved den første absorption bandtes α , men ikke α_1 , og ved den sidste bandtes det tilbageblevne α_1 .

Senere paaviste *Landsteiner og Levine* (63), at visse A- og AB-sera indeholder et agglutinin, der elektivt agglutinerer AA_1 -blodlegemer. Desuden paavistes i enkelte andre A- og AB-sera agglutininere med elektiv virkning paa de svage A-blodlegemer, som herefter antoges at være i besiddelse af en ekstra receptor, der kaldtes A_2 , og det homologe agglutinin benævntes α_2 . De i A- og AB-sera sjældent forekommende agglutininere α_1 og α_2 , de saakaldte irregulære agglutininere, var meget svage og reagerede kun ved lave temperaturer, aldrig ved 37° . De 2 slags blodlegemer AA_1 og AA_2 betegnedes i et senere arbejde af *Landsteiner og Levine* (64) A_1 og A_2 og opfattedes efter de ovenanførte undersøgelser som 2 kvalitativt forskellige, men beslægtede receptorer, idet de begge reagerede med α , medens A_1 tillige reagerede med α_1 , hvilken reaktion dog ikke var specifik, idet A_2 -blodlegemerne ogsaa viste en ringe affinitet til α_1 . A_2 karakteriseredes desuden ved agglutination med α_2 . α_2 reagerede imidlertid ogsaa med O-blodlegemer, hvorfor *Landsteiner og Levine* antog et vist slægtskab mellem A_2 - og O-substansen.

Foruden A-blodlegemer, der reagerede enten med α_1 eller α_2 , fandt *Landsteiner og Levine* (65) endvidere 5 % A-blodlegemer, der reagerede baade med α_1 og α_2 . Reaktionsstyrken af disse dobbelt reagerende A-blodlegemer var saavel i α_1 som i α_2 svagere end de elektivt agglutinerede. Disse former betegnedes intermediære.

I 1930 foretog *Landsteiner og Levine* (65) familieundersøgelser paa ægteskaber, hvor mindst en af forældrene var A eller AB. Bestemmelsen af A_1 og A_2 blev foretaget ved hjælp af de svage irregulære agglutininere α_1 og α_2 . Undersøgelsen viste, at der utvivlsomt var tale om genetisk forskellige typer, men paa grund af de omtalte intermediære typer kunde der ikke opstilles nogen bestemt arvegang.

Morville (73) har i 1928 som den første fremhævet, at delingen af A-typen formentlig skyldtes et arveligt fænomen. Hans undersøgelser tillod dog ikke bestemte slutninger om arvegangen.

I 1929 kunde *Friedenreich og Worsaae* (34) bekræfte Lattes og

Cavazutti's undersøgelser, at absorption med tilstrækkelig mængde A_2 -blodlegemer var i stand til at fjerne alt anti-A af O- og B-sera, der viste tydeligt v. Dungern og Hirsfelds fænomen: men de viste endvidere ved absorptionsforsøg, at dette paa ingen maade var i modstrid med en 2-delning af A-typen. Forsøgene blev foretaget paa den maade, at der i et enkelt forsøg foretoges absorption af et anti-A-serum med en række faldende mængder blodlegemer fra 8—10 A-personer. Efter absorptionen udtitreredes seraene for A_1 -blodlegemer. Ved at afsætte de fundne titerværdier for de absorberede sera i et coordinatsystem som ordinat og de anvendte blodvolumina som abscisse fik man en kurve som vist paa fig. 1.

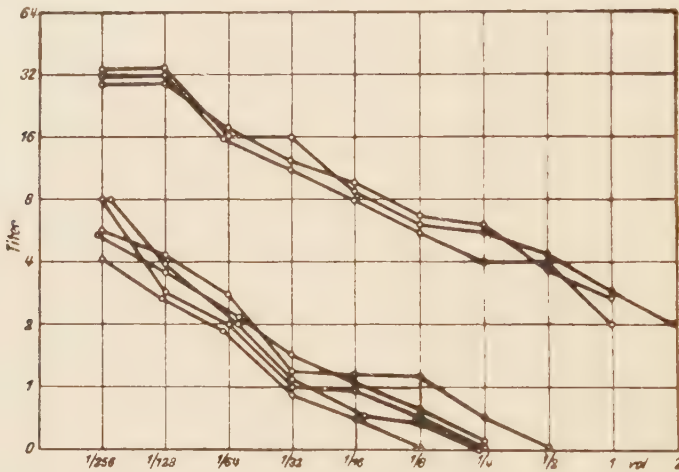


Fig. 1. Absorptionsevnen af blodlegemer fra 8 (A_1 og A_2) personer (efter Friedenreich).

Det ses, at absorptionskurverne grupperer sig i 2 tydeligt adskilte baand uden overgange, den nederste svarende til den kraftigt absorberende A_1 -type, og den øverste svarende til den svagere bindende A_2 -type. Ialt undersøgtes 78 individer, uden at der paavistes overgange. A_2 udgjorde ca. 20 %. Den samme skarpe adskillelse opnaaedes ved undersøgelse af A_1B - og A_2B -typerne. Foretages absorptionen med A og AB i flæng, opnaas derimod ikke den samme skarpe adskillelse, idet B-receptoren, som vist af *Oluf Thomsen* (104), i AB-typen til en vis grad dominerer over A og hæmmer dens udvikling. Hæmningen af A_2 er et tydeligt paaviseligt og konstant fænomen, hvorimod A_1 kun hæmmes i svag grad, i mange tilfælde upaaviseligt, og *Hirsfeld* (51) angiver, at A_1 i det overvejende antal tilfælde er den dominerende i A_1B -typen.

Med den forannævnte absorptionssteknik, men noget forenklet, foretog *Thomsen, Friedenreich og Worsaae* (114) i 1929 familieundersøgelser, der sandsynliggjorde, at A_1 og A_2 arvedes paa grundlag af 2 indbyrdes og med de øvrige blodtypegener allelomorfe gener. Hermed var Bernsteins system udvidet til at omfatte 4 allelomorfe gener O, A_1 , A_2 og B. Da A_1 , A_2 og B dominerer fuldstændigt over O, og A_1 over A_2 , dækker følgende 6 phænotyper de ved kombinationen af de 4 gener mulige 10 genotyper:

Phænotype	Genotype
O	OO
A_1	A_1A_1
	A_1A_2
	A_1O
A_2	A_2A_2
	A_2O
B	BB
	BO
A_1B	A_1B
A_2B	A_2B

Yderligere familieundersøgelser af *Friedenreich og Zacho* (35), *Oluf Thomsen* (108) og andre, som senere omtales, bekræftede denne arvegang. Endvidere har statistiske opgørelser over den indbyrdes hyppighed af A_1 - og A_2 -typerne og af A_1B - og A_2B -typerne vist fuld overensstemmelse med beregnede værdier for indførelse af et 4. allelomorft gen A_2 i de Bernsteinske udregninger (*Wellisch og Thomsen* (115)).

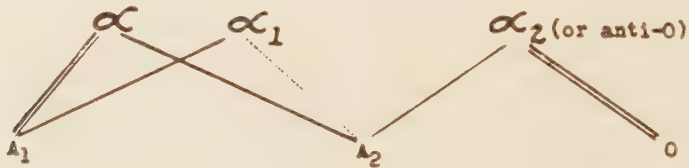
I 1929 bekræftede *Friedenreich og Worsaae* (34) Landsteiner og Levines undersøgelser, at der ved absorption af et anti A-serum med A_2 -blodlegemer fremkommer en elektiv titerreduktion for A_2 , og bekræftede endvidere afsprængningsforsøgets resultater. Imidlertid viste forfatterne, at den samme elektive titerreduktion opnaas, hvadenten man bruger en større mængde A_2 -blodlegemer eller en mindre mængde A_1 -blodlegemer (Skema 1).

Blodl.		Serumfortynding							
B-serum		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
Før absorptionen	A ₁	+++	+++	++	++	++	+	+	0
	A ₂	+++	++	++	+	+	0		
Efter absorption	A ₁	++	+(+)	+	+	(+)			
med 1/8 vol. A ₂	A ₂	0	0						
Efter absorption	A ₁	++	+(+)	+	+	sp			
med 1/256 vol. A ₁	A ₂	0	0						

Skema 1.

Forfatterne viste endvidere, at det ogsaa gjaldt fraspregningsforsøgets resultater, at man opnaar den samme virkning med en mindre mængde A₁-blodlegemer som med A₂-blodlegemer.

Disse forsøg stemte daarligt med Landsteiner og Levines antagelse af, at α_1 var specifikt for A₁-blodlegemer. Friedenreich fremhæver derefter i overensstemmelse med Landsteiner efter personligt at have diskuteret spørgsmaalet, at begge forsøgsresultater naturligt forklares ved, at α_1 er en mindre avid fraktion af anti-A end α og derfor overvejende reagerer med de kraftigt receptorudstyrede A₁-blodlegemer. A₁ og A₂ opfattes herefter som kvalitativt forskellige, men beslægtede receptorer, og A₁ er karakteriseret ved at reagere kraftigt med α og i ringere grad med det mindre avide α_1 . A₂ er karakteriseret ved en svagere reaktion med α end A₁ og ved en kun ubetydelig reaktion med α_1 . A₂ er desuden karakteriseret ved sin affinitet til α_2 , der endvidere agglutinerer O-blodlegemer. Skematisk kan denne opfattelse efter Friedenreich udtrykkes paa følgende maade:



Absorptionsforsøgene har vist, at anti-A-serum bestaar af 2 komponenter, α og α_1 . Endvidere viste *Friedenreich* (21), at der er en stor variation i forholdet mellem α og α_1 i O- og B-sera, hvorfor forskellen mellem A₁- og A₂- blodlegemernes titer vil variere i de forskellige sera, og derfor vil en adskillelse mellem A₁ og A₂ alene ved udtitrering være

meget usikker, naar der ikke anvendes et serum med stor titerforskel og yderligere foretages sammenligning med blodlegemer af kendt type. Anti-A-agglutininets komplekse karakter fremgaar endvidere af Friedenreichs absorptioner af anti-A-sera ved forskellig temperatur, idet der herved kan fjernes agglutinindele udelukkende virkende ved forskellige temperaturer. Absorberes saaledes ved 37° , fjernes næsten udelukkende agglutinin, der virker ved denne temperatur, medens der ikke sker nogen eller kun ringe reduktion af titeren ved lavere temperatur.

Det er herved muligt ved absorption at fjerne α og de dele af α_1 , der virker ved de højere temperaturer, og derved fremstille et α_1 med samme temperaturkurve som det i A_2 - og i A_2B -sera irregulært optrædende α_1 . Friedenreich antager derfor, at det irregulære α_1 er identisk med den del af α_1 i B-sera, der har den lave termiske amplitude.

Efter det foran omtalte adskiller A_2 sig fra A_1 ved en svagere receptorfølsomhed, dels maalt ved den svageste serumkoncentration, hvori A_2 - og A_1 -blodlegemer agglutinerer (en forskel, der imidlertid er meget varierende i de forskellige sera), dels visende sig ved en svagere absorptionsevne. Hertil kommer det v. Dungern-Hirszfeldske fænomen og den elektive titerforskydning ved absorption med A_2 -blodlegemer (Landsteiner) eller A_1 -blodlegemer i mindre mængde (Friedenreich), og endelig agglutinationen ved de irregulære agglutinerer α_1 og α_2 .

Hertil kommer yderligere en adskillelse ved undersøgelse af A_1 -serum's hæmmende virkning paa iso-B-serums agglutination af A_1 - og A_2 -blodlegemer. Blandes et anti-A-serum med serum fra en person af type A, sker der en specifik hæmning i anti-A-serumets agglutinationssevne, idet den i serum opløste A-receptor binder anti-A (*Ouchi* (79), *Thomsen* (107)). Undersøges serumhæmningen saavel overfor A_1 - som A_2 -blodlegemer, viser det sig, at der sker en elektiv hæmning af A_2 -blodlegemernes agglutination, og denne elektive hæmning kan anvendes til en adskillelse mellem A_1 og A_2 (*Thomsen og Friedenreich*) (113). Kun serum fra personer af type A_1 kan anvendes til hæmningen af anti-A-serum, idet serum fra personer af type A_2 hæmmer for lidt.

I 1929 viste *Landsteiner og Levine* (64) og senere *O. Thomsen* (105), at i B- og O-sera med isohæmolysin virkende ved stuetemperatur hæmolyseres A_1 -blodlegemerne betydeligt lettere end A_2 , saaledes at man kan se A_1 -blodlegemerne fuldstændigt hæmolyserede, inden de har naaet at agglutineres, medens A_2 -blodlegemerne kun agglutineres. Ved 37° udviskes denne forskel.

For at undersøge den i praksis bedst anvendelige teknik til adskillelse af A_1 og A_2 har *Friedenreich og Zacho* (35) undersøgt 103 A-familier omfattende 347 A-individer. De anbefaler som A_1 -reagens at an-

vende et anti-A-serum, der ved udtitrering viser en tydelig titerforskel mellem A_1 og A_2 og som absorberes med A_2 -blodlegemer, saaledes at det ikke ved stuetemperatur giver agglutination med A_2 , og som A_2 -reagens at anvende ikke et irregulært α_2 , da det som oftest er meget svagt og meget sjældent forekommende, men bruge et anti-O-holdigt okse-serum eller andet dyreserum, f. eks. kaninserum, som Friedenreich og Zacho selv anvendte. Anvendelsen af dyreserum som A_2 -reagens har sit udspring i *Schiffs* (85) i 1927 offentliggjorte undersøgelser over okse-sera, hvori han i enkelte tilfælde paaviste et agglutinin, der specifikt agglutinerede O-blodlegemer, efter at serum var absorberet med A_1B -blodlegemer for at fjerne heteroagglutininere og muligt tilstedeværende anti-A og anti-B. Dette anti-O i okse-sera, viste Friedenreich og Zacho, agglutinerede ogsaa A_2 -blodlegemer, men noget svagere end O-blodlegemer, hvorfor de mente det identisk med det af Landsteiner og Levine i enkelte A_1 - og A_1B -sera paaviste irregulære α_2 , der ogsaa reagerede med O-blodlegemer og kraftigere end med A_2 -blodlegemer. Det af Landsteiner og Levine antagne receptorslægtsskab mellem A_2 og O antog forfatterne beroede paa, at anti-O-agglutininet i dyresera og det irregulære α_2 var rettet mod O-substansen i den heterozygot A_2O , idet de mente, at A_2 ikke dominerede fuldstændigt over O. Herved forklarede, at de 2 skarpt adskilte typer A_2 og O reagerede med samme agglutinin, at reaktionen med A_2 var svagere end med O-blodlegemer, at reaktionen med A_2 undertiden udeblev (homozygot A_2A_2 eller A_2O med stærk dominans af A), og at anti-O ogsaa, omend sjældent, reagerede med A_1 (A_1O med svagere dominans af A). Anti-O-spørgsmaalet vil senere blive yderligere omtalt i tilslutning til undersøgelserne over typerne A_3 , A_4 og A_5 .

Ved anvendelse af de anførte A_1 - og A_2 -reagenser bestemmes A_1 og A_2 entydigt i 95—100 %, idet følgende muligheder forekommer.

$> 95 \%$	$+ \alpha_1$	$- \alpha_2$	: A_1
	$- \alpha_1$	$+ \alpha_2$	: A_2
$< 5 \%$	$+ \alpha_1$	$+ \alpha_2$	: sandsynligvis A_1
	$- \alpha_1$	$- \alpha_2$	: sandsynligvis A_2

Ved de sjældent forekommende dobbeltreagerende tilfælde drejer det sig efter al sandsynlighed om type A_1 , og reaktionen i α_2 opfattes som omtalt som udtryk for, at A_1 's dominans over O ikke er fuldstændig. Typen svarer ikke til den af Landsteiner og Levine iagttagne intermediære type, som gav en svagere reaktion baade i α_1 og α_2 end den typiske A_1 og A_2 , idet de dobbelt reagerende tilfælde i Frieden-

reichs materiale gav fuldt saa kraftig reaktion i α_1 som de typisk reagerende A_1 .

De dobbelt negative tilfælde er sandsynligvis A_2 , men yderligere undersøgelser, først og fremmest absorptionsundersøgelser, vil i saadanne tilfælde være paakrævet til sikring af diagnosen, idet bl. a. et af Friedenreich og Zacho iagttaget tilfælde af dobbelt negativ reaktion efter al sandsynlighed drejede sig om en defekt, abnorm svag A_1 . Det var en 81-aarig mand, der med en O-kone havde 2 typiske A_1 -børn. Yderligere undersøgelser af hans blodlegemer ved absorption viste en svagere absorption end af A_1 -, men stærkere end af A_2 -standardblodlegemer. Og ved udtitrering i B-sera og ved serumhæmningsprøve viste blodlegemerne en midtstilling mellem A_1 og A_2 svarende til en typisk »nyfødt« A_1 . Bestemmelser som denne sidste udelukker naturligvis paa ingen maade eksistensen af de 2 typer A_1 og A_2 , men viser blot, at egen-skaberne som venteligt er underkastet en vis variation, hvis praktiske betydning er, at der specielt i retsmedicinske spørgsmål ikke kan drages slutninger om arvegangen, hvor der ikke foreligger fuldstændig typiske reaktioner, og den værdi som retslægeraadet i 1932, ved indførelse af A_1 — A_2 bestemmelsen i paternitetssager, tillagde denne undersøgelse, blev derfor, som fremhævet af Sand (83), væsentlig mindre end værdien af bestemmelsen efter ABO systemet.

Da α_2 eller anti-O-agglutininet ikke reagerer med AB-blodlegemer, kan kun α_1 anvendes til bestemmelse af, hvorvidt AB-personer er A_1B eller A_2B , og følgende muligheder foreligger:

$$\begin{array}{ll} + \alpha_1 & : A_1B \\ - \alpha_1 & : \text{sandsynligvis } A_2B. \end{array}$$

Som supplement til bestemmelsen af A_2B har man imidlertid det forhold, at A_2 i forbindelse med B er saa stærkt svækket, at dens receptorstyrke ligger flere trin under standard A_2 -blodlegemers.

De af Friedenreich og Zacho undersøgte 103 A-familier med 211 børn viste alle en arvegang i nøje overensstemmelse med 4-genhypotesen, naar undtages ovennævnte 81-aarige mand med defekt A_1 -type, der med sin kone af type O havde 2 typiske A_1 -børn. Senere undersøgelser af Dahr og Bussmann (13) (106 familier med 450 børn), Moureau (77) (30 familier med 84 børn), Mustakallio (78) (20 familier med 46 børn), Pietrusky (80) (110 familier med 326 børn), Wiener og Rothberg (118) (89 familier med 440 børn), Wolff og Jonsson (122) har ligeledes bekræftet 4-genteorien, dog fandtes i Wiener og Rothbergs materiale 3 afvigelser og i Dahr og Bussmanns 2 afvigelser fra

4-genhypotesen. Efter *O. Thomsen* (112) er antallet af disse afvigelser ikke større, end hvad der kan forventes paa grund af illegitimitet og vanskeligheden ved bestemmelsen af A_1 og A_2 , specielt hvor det drejer sig om nyfødte. *Wiener og Rothberg* (118) viste imidlertid, at antallet af afvigelser i deres materiale er ca. 10 gange saa stort, som der kunde forventes paa grund af illegitimitet, idet de opstiller følgende beregning: Udelukkelsesmulighederne efter ABO- og MN-systemet er ca. 33 %, efter A_1 - A_2 -systemet ca. 3 %. I et materiale paa 131 familier med 642 børn fandtes 3 afvigelser efter ABO- og MN-systemet og i ovennævnte materiale som omtalt 3 afvigelser efter A_1 - A_2 -systemet. D. v. s. efter forholdet mellem udelukkelsesmulighederne skulde fundet af illegitime forbindelser ved undersøgelse efter A_1 - A_2 -systemet være 10 gange saa sjældent som ved undersøgelse efter ABO- og MN-systemet, men hyppigheden er fundet lige stor i de 2 materialer.

I *Dahr og Bussmanns* materiale faldt endvidere den ene afvigelse fra 4-gensystemet paa typekombinationen moder-barn: moderen var typisk A_2 og barnet A_1B . Denne afvigelse i forbindelse med de forholdsvis sparsomt offentliggjorte undersøgelser over A_1 - A_2 -arvegangen og de heri paaviste afvigelser samt de Landsteinerske intermediære former foranledigede Dahr til at omtale den mulighed, at der ikke eksisterer 2 A-gener, men kun eet A-anlæg, der hos forskellige mennesker snart udvikles svagt, snart stærkt. Dahr angiver ikke, hvordan en saadan phænotypisk variation skal tænkes opstaaet, men efter *Friedenreich* (29) maa den eneste mulighed, naar der ses bort fra 2 A-gener, være optræden af et A-anlæg modificerende gen: en saadan mulighed stemmer imidlertid absolut ikke med de foretagne familieundersøgelser og de hidtil offentliggjorte befolkningsstatistiske opgørelser. *Friedenreich* slaar derfor til lyd for, at der i tilfælde, hvor der konstateres afvigelser fra 4-gensystemet, foretages omhyggelig undersøgelse af blodtypen og endvidere omfattende familieundersøgelser for om muligt at konstatere et tilstedeværende genetisk princip virkende paa allelsystemet, en mulighed, som ikke kan lades ude af betragtning og som med sandsynlighed har kunnet forklare visse afvigelser i en af *Friedenreich* offentliggjort A_3 -familie, som senere vil blive omtalt. *Pietrusky* (80) slutter sig til *Friedenreich* i kravet om omfattende slægtsundersøgelser ved saadanne tilfælde, pointerer samtidig vanskelighederne ved en sikker A_1 - A_2 -bestemmelse og henviser til det ovenomtalt af *Friedenreich* og *Zacho* (35) beskrevne tilfælde, samt fremhæver, at den ligevægt, der øjensynlig findes mellem A og O, af en eller anden grund kan tænkes at svinge saaledes, at der opstaar en positiv O-reaktion hos en A_1 , hvorved denne phænotypisk faar udseende af A_2 .

Foruden disse enkelte paa bestemmelsen af A_1 - A_2 beroende afvigelser forekommer i litteraturen et enkelt tilfælde, det af *Haselhorst* (48), *Haselhorst og Lauer* (49) i 1930 beskrevne, hvor, efter arvegangen, et genotypisk dominerende gen ikke er kommet phenotypisk til udtryk. Det drejer sig om en moder af type AB (sandsynligvis A_2B), hvis barn var O. Typebestemmelsen af moder og barn er bekræftet af Landsteiner, Schiff og Sachs. Efter *Thomsen* (106) har det sikkert drejet sig om en A_2B -moder med et A_2 -barn, hvor A_2 -anlægget ikke er kommet til udvikling. At det var A_2 -receptoren fremfor B, der ikke var kommet til udvikling, støttedes paa de daværende iagttagelser over A-receptoren, som viste en meget variabel receptorstyrke og i enkelte tilfælde i forbindelse med B var fundet upaaviselig ved agglutinationsundersøgelse (*Laguna* (60), *Thomsen* (103)). Den senere opdeling af A-gruppen i A_1 og A_2 og paavisningen af den konstante hæmning af A_2 i forbindelse med B (*Friedenreich og Zacho* (35), *Hirszfeld* (50)) har bevirket, at der er opstillet andre muligheder til forklaring af den manglende A- eller B-receptor hos barnet. Efter *Thomsen* (110) kan det dreje sig om en tabsmutation, d. v. s. bortfald af den kromosomdel, der indeholder typegenet, enten A eller B. *Snyder* (98) og *Levine* (70) har opstillet den teori, at det drejer sig om non-disjunction, d. v. s. ved reduktionsdelingen er adskillelsen mellem kromosompartnerne, indeholdende henholdsvis A- og B-genet, udeblevet, hvorved halvdelen af gameterne intet typegen har indeholdt. Denne sidste antagelse, at det beror paa kromosomforstyrrelse, støttes af det forhold, at der hos barnet fandtes flere defekter, idet det var døvt, næsten blindt og havde en svær anæmi.

Sandsynligvis under indtrykket af Haselhorst-tilfældet og den af *Thomsen* fremhævede mulighed for, at A_2 -receptoren kan hæmmes i sin udvikling indtil det upaaviselige, har *Fischer og Hahn* (20) i 1935 offentliggjort et tilfælde af en svag A-receptor hos en langvarigt febril patient med septisk angina og knæledslidelse (Tb.). Familieundersøgelse blev ikke foretaget. Patientens blodlegemer blev undersøgt gentagne gange i løbet af 7 uger og viste stadig samme forhold. A-receptoren viste sig at være endog svagere end A-receptoren i A_2B saavel ved undersøgelse i isosera som immunsera og saavel ved agglutinations- som absorptionsundersøgelser.

I 1936 fremkom *Friedenreich* (24, 25) med familieundersøgelser over en sjældent forekommende, svag A-receptor, som han betegnede A_3 . Undersøgelsen omfattede 6 slægter med 360 personer, hvoraf 46 var A_3 og 3 A_3B . Arvegangen ved familieundersøgelserne stemte nøje overens med antagelsen af et tredje allelomorft A-gen A_3 , der dominerede over O og domineredes af A_1 og A_2 , paa samme maade som A_1 dominerer

over A_2 . 4-gensystemet var herefter udvidet til et 5-gensystem, omfattende 8 phænotyper og 15 genotyper.

Phænotype	Genotype	Phænotype	Genotype
O	OO	A_3	A_3O A_3A_3
A_1	A_1O A_1A_1 A_1A_2 A_1A_3	B	BO BB
A_2	A_2O A_2A_2 A_2A_3	A_1B A_2B A_3B	A_1B A_2B A_3B

A_3 -receptoren var serologisk karakteriseret ved en meget svagere agglutination end A_2 , svagere end eller højst lige saa stærk som A_2B . Men foruden ved en svag agglutination var A_3 -blodlegemerne ogsaa karakteriseret ved et ejendommeligt og karakteristisk agglutinationsbillede paa objektglas, visende sig ved langsom optræden af ikke særlig smaa, men løse agglutinatorer mellem iøvrigt fuldstændigt uagglutinerede blodlegemer. Friedenreich lægger hovedvægten paa den svage agglutination og angiver endvidere, at visse sera tilsyneladende ikke agglutinerer A_3 -blodlegemer, selvom serums titer overfor A_1 skulde indicere en reaktion, sammenlignet med andre sera med en lignende titer. Med hensyn til absorptionsevnen viste det sig, at A_2 -blodlegemernes absorptionsevne laa mellem A_2 og A_2B , d. v. s. absorberede svagere end A_2 -blodlegemer, men stærkere end A_2B -blodlegemer. Ved undersøgelse af variationen af A_3 -receptoren viste det sig, at den i hovedsagen var meget ringe. Der fandtes ingen overgangsformer mellem A_2 og A_3 . En enkelt families A_3 -medlemmer (familien J.) viste det ejendommelige, at blodlegemerne, til trods for en kraftigere agglutination paa objektglas end de øvrige A_3 -er, dog absorberede mindre end disse, idet absorptionsevnen var lig med eller nærmere lidt svagere end A_2B . *Friedenreich* (26) omtaler i en senere artikel, at der til grund for denne A_3 kunde tænkes at ligge en særlig variant af A_3 -genet. I en anden familie (familien H.) forekom en afvigelse fra allelteorien, en O-søn af en fader, hvis genotype efter systemet skulde være A_2A_3 . Da det drejede sig om en afvigelse paa fader-søn-kombinationen, var det muligt at forklare det ved en illegitimitet. Familien viste imidlertid ogsaa den ejendommelighed, at hoved-

parten af de til familien hørende medlemmer, der var A_2 , gav en svag reaktion med α_1 og endvidere absorberede noget kraftigere end typiske A_2 -blodlegemer. At det ikke drejede sig om intermediære former efter Landsteiner og Levine fremgik af, at α_2 -reaktionen var lige saa stærk som kontrolblodlegemernes, og af denne grund, og fordi α_1 -reaktionen kun var tilstede som en yderst svag reaktion, betegnede Friederich disse familiemedlemmers type som A_2 . Denne sidste familie var offentliggjort forinden undersøgelsen af de øvrige, og arvegangen tillod ikke opstillingen af et tredje allelomorft gen, men som fremhævet af Friederich rokker afvigelsen i denne familie naturligvis paa ingen maade den opstillede 5-gentheori, idet der dels kan være tale om en illegitimitet, og dels kan samtlige familiens typeegenskaber forklares ved antagelsen af et dominerende, receptor-modificerende (afsvækkende) gen, vel at mærke interfererende med 2 allele gener, saaledes at anlæget A_1-A_2 + det afsvækkende gen phænotypisk bliver A_2 -lignende og A_3 -lignende. Dette er i modsætning til Dahrs antagelse af kun et A-anlæg, der tænktes modificeret til A-svag og A-stærk. Hyppigheden af A_2 kunde ikke angives sikkert, fordi Friederich ansaa muligheden for at overse receptoren for stor, idet svage sera ikke agglutinerer A_3 , der derfor bestemmes som O, og stærke sera vilde agglutinere A_3 , saaledes at den vilde blive bestemt som A_2 . De 6 tilfælde, hvis familier er omtalt, blev alle bestemt paa 1 aar ved den rutinemæssige undersøgelse paa Universitetets Retsmedicinske Institut, omfattende 4—5000 typebestemmelser.

Den af *Fischer og Hahn* beskrevne svage A-receptor antog *Friederich* var A_3 .

I aarene fra 1936 er der fra udlandet kun fremkommet meddelelse om eet A_3 -tilfælde (*O. Hartmann m. fl. (47)*). *O. Hartmann* fandt et A_3 -tilfælde paa 2—3000 typebestemmelser, og ved undersøgelse af en søster og forældrene viste moderen sig ligeledes at være A_3 , medens faderen og søsteren var A_1 . Ved første bestemmelse fandtes ingen agglutination i testsera med A_3 -blodlegemerne, men da der intet anti-A konstateredes i serum, blev der foretaget en fornyet bestemmelse med agglutininrigere sera, hvorved der paavistes agglutination i anti-A-serum. Under omtalen af agglutinationen angiver *Hartmann*, at den var svag, men intet tydede paa, at det var en karakteristisk agglutination, som den af *Friederich* omtalte, hvilken *Hartmann* iøvrigt ikke tillægger betydning, idet han skriver, at det sikkert kun er, hvad man ser ved enhver svag agglutination, hvor blot en del af blodlegemerne er agglutinerede. Iøvrigt har øjensynlig ingen lagt vægt paa dette agglutinationsbillede. *Pietrusky (81)* har saaledes i sin sidste vejledning i blodtypebestemmelse ikke faaet fat i dette karakteristikum, idet han kun

omtaler, at A_3 -receptoren i A_3B er saa svag, at agglutination undertiden kan ske i smaa, temmelig løse agglutinatorer blandt iøvrigt uagglutinerede blodlegemer. Wiener (116) fremhæver under en omtale af A_3 kun dens svage agglutination.

Dahr (11) har ved systematiske undersøgelser af 4000 blodprøver med henblik paa tilstedeværelsen af A_3 ikke kunnet paavise nogen A_3 -receptor.

Typiske tilfælde af den af *Friedenreich* beskrevne A_3 -type har udlandet saaledes ikke fundet i de følgende aar, trods bl. a. systematiske undersøgelser af et stort materiale (Dahr (11)). De offentliggjorte tilfælde af svage A-er er kun 2 (Fischer & Hahn (20), O. Hartmann (47)), og ingen af disse har vist absolut identiske serologiske forhold med A_3 . Desuden er A_3 -medlemmerne i den ene af familierne i *Friedenreichs* materiale saa afvigende fra de øvrige A_3 -er, at *Friedenreich* i et senere arbejde som omtalt har anført, at der muligvis maa være 2 A_3 -gener til forklaring af disse serologiske forskelle.

Formaalet med dette arbejde er en undersøgelse af svage A-receptorers serologiske og genetiske forhold og herunder:

- 1) En klarlæggelse af A_3 -blodlegemernes ejendommelige agglutinationsbillede paa objektglas og af det paradoksale forhold mellem deres svage agglutination og den forholdsvis kraftige absorptions-evne.
- 2) En serologisk adskillelse mellem de i *Friedenreichs* materiale iagttagne typiske repræsentanter af A_3 -typen og den ene families atypiske A_3 -repræsentanter (familien J.).
- 3) En rubricering af de af Fischer og Hahn og O. Hartmann beskrevne svage A-receptorer.
- 4) En undersøgelse af A-antigenmængden i sekret (spyt) fra personer med svage A-receptorer.

Disse undersøgelser er muliggjort ved paa et materiale af ca. 80.000 blodtypebestemmelser at udtage alle tilfælde af svage A-receptorer og til belysning saavel af de genetiske som de serologiske forhold at foretage typebestemmelse af alle nulevende familiemedlemmer til de personer, hos hvilke der ved blodtypebestemmelsen var iagttaget en svag A-receptor. Familieundersøgelserne er foretaget paa omfattende rejser rundt i landet. Det har herved vist sig, at de tidligere iagttagne, svage A-receptorer og de af forfatteren paaviste omfatter 3 typer: A_3 , A_4 og A_5 , der sandsynligvis hver for sig beror paa et selvstændigt gen, allelomorft med de øvrige blodtypegener.

Undersøgelserne har herved muliggjort et skøn over de svage A-receptorers praktiske betydning særligt i retsmedicinen.

Af disse undersøgelser har jeg i 1940 sammen med *Marcussen* (36) kort offentliggjort resultatet af en slægtsundersøgelse omfattende 64 medlemmer, hvoraf 24 havde en meget svag A-receptor, der kaldtes A_1 , fordi den var tydeligt svagere receptorudstyret end A_3 og iøvrigt ikke viste nogen af de for A_3 karakteristiske serologiske træk. Efter typefordelingen i familien var den naturlige forklaring paa A_4 -receptorens arveforhold, at den beroede paa et selvstændigt allelomorft A-gen, A_4 , der dominerede over O og domineredes af A_1 og A_2 .

Herved var blodtypesystemet udvidet til et 6-gensystem, som, forudsat der bestaar et dominansforhold mellem A_3 og A_4 i lighed med forholdet mellem A_2 og A_3 , vil omfatte 21 genotyper og 10 phænotyper. A_4 vil blive omtalt udførligt senere.

KAPITEL I

UNDERSØGELSER OVER A₃-RECEPTOREN

A₃-materialet.

Materialet omfatter 10 A₃-tilfælde, 8 voksne og 2 børn (henholdsvis 5 og 2 mdr. gl.), bestemt paa Universitetets Retsmedicinske Institut i 8 paternitetssager. De 2 første paternitetssager var fra 1936—37, og de heri indgaaede A₃-er er paavist af Friedenreich, inden jeg fik ansættelse paa Institutet, men de er venligst overladt mig til yderligere undersøgelse. Paa Institutet er endvidere paavist 1 A₃ blandt 1000 typebestemmelser af hospitalspersonale. I 6 af de ovenanførte A₃-tilfælde er der foretaget typebestemmelse af de paagældendes familier til belysning af arvegangen.

Hertil kommer 23 A₃ (16 A₃ og 7 A₃B), bestemt i efteraaret 1939 paa Statens Seruminstitut blandt 52000 typebestemmelser.

Af disse 23 A₃-tilfælde er de 22's familier typebestemt til undersøgelse af arvegangen.

Ved familieundersøgelserne er ialt bestemt 203 A₃ (170 A₃ og 33 A₃B), og ved undersøgelsen af disse har de i det følgende omtalte, serologiske forhold kunnet fastslås.

A₃-receptorens agglutinationsforhold i iso-B-sera.

A₃-receptoren er først og fremmest karakteriseret ved en svag og ejendommelig agglutinationsreaktion, efter Friedenreich visende sig paa objektglas ved en blanding af faa, ikke særlig smaa, men temmelig skøre agglutiner og fuldstændig uagglutinerede blodlegemer.

Iagttaget man denne agglutination ved blanding af en draabe af et B-serum og en 3 %'s blodlegemesuspension paa objektglas, ser man ved forsigtig vugning af glasset, at der i løbet af kortere eller længere tid, afhængig af det anvendte serums styrke, diffust i »pletten« dannes smaa, tilsyneladende ens agglutiner, der efterhaanden samler sig i større og lejrer sig centralt, hvorefter det karakteristiske billede er dan-

net, idet de centralt lejrede, større agglutinatorer omgives af enkelte mindre, og diffust findes »en sky« af uagglutinerede blodlegemer. Denne blanding af større agglutinatorer og uagglutinerede blodlegemer bibeholdes selv ved længere tids iagttagen og er upaavirkelig af det anvendte B-serums styrke, d. v. s. upaavirkelig i den forstand, at blandingen bibeholdes, men forholdet mellem de agglutinerede og ikke-agglutinerede blodlegemer forskydes ved anvendelse af sera med forskellig styrke.

Fig. 2 er et fotografi af en A_3 -agglutination paa objektglas i B-serum U (titer 512). (Ved et serums titer forstaas den reciproke værdi af den største serumfortynding, hvori A_1 -blodlegemer agglutineres makroskopisk.) Man ser paa fotografiet tydeligt den diffuse »sky« af uagglutinerede blodlegemer, de ret ensartede, større agglutinatorer og de enkelte smaa.

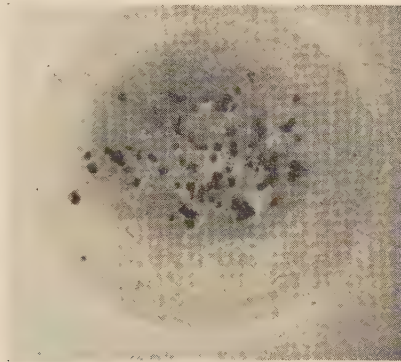


Fig. 2. A_3 -blodlegemers agglutination paa objektglas i iso-B-serum U (titer 512)

Forskellige A_3 -personers blodlegemer er undersøgt overfor et større antal B-sera (ca. 30), udvalgt saaledes, at deres titer varierede fra 64 til 1000. I alle sera viste A_3 -blodlegemerne det typiske agglutinationsbillede, og selv i serum med titer paa 1000 saas tydeligt blandingen af agglutinerede og uagglutinerede blodlegemer. Ingen sera viste tendens til tydeligere end andre at fremkalde agglutinationsbilledet, og agglutinationens styrke varierede parallelt med det anvendte serums styrke. Endvidere er flere A_3 -personers blodlegemer undersøgt i 50 tilfældigt udtagne B-sera og heller ingen af disse viste kvalitative forskelle i agglutinationen af A_3 -blodlegemer.

Foretages typebestemmelse i dværgreagensglas ved blanding af 0,1 ccm serum og 0,1 ccm 1 % blodlegemesuspension og aflæsning ved

oprystning efter 4—12 eller 18 timer, fremkommer med A₂-blodlegemer et tilsvarende billede som paa objektglas: en blanding af større agglutinatorer, der forholdsvis let rystes i stykker, og uagglutinerede blodlegemer. Den karakteristiske agglutination bibeholdes selv i de agglutinerigeste sera, ligesom agglutinationsstyrken varierer parallelt med de anvendte seras styrke. Det samme gælder ved anvendelse af centrifugeringsmetoden a. m. Schiff, hvor dværgreagensglassene, indeholdende 0,1 ccm serum og 0,1 ccm 1 % blodlegemesuspension, efter 10 minutters henstand centrifugeres et par minutter og hvorefter aflæsningen sker ved forsigtig oprystning af blodlegemerne. Det karakteristiske billede bevarede ogsaa her, uafhængig af det anvendte B-serum, og Dahrs hypotetiske antagelse, at A₂-blodlegemernes karakteristiske agglutinationsbillede skulde forsvinde ved centrifugering, har ikke kunnet bekræftes.

Ved angivelse af den intensitet, hvormed blodlegemer agglutineres i sera af forskellig styrke eller i forskellige fortyndinger af et serum, anvendes sædvanligvis følgende nomenklatur, der ogsaa vil blive benyttet her: ++++ angiver, at blodlegemerne er agglutinerede i een stor klump, +++, at de ligger i flere klumper, ++, at der forekommer flere større og mindre, og +, at det hovedsagelig er fine agglutinatorer med uagglutinerede blodlegemer imellem, samt sp, at agglutinationen netop er synlig med det blotte øje. Hertil kommer +++(+), ++(+), +(+) , ±, hvor man ved sammenligning af flere agglutinationer finder forskelle mindre end +.

Det fremgaar af denne inddeling, at den vanskeligt lader sig anvende ved A₃-agglutinationen, hvor der altid forekommer uagglutinerede blodlegemer og flere agglutinatorer. I det følgende er anvendt styrkeangivelserne: ++, +(+), +, ± og sp for A₃-blodlegemers agglutination. Styrken + er valgt som den maksimale, fordi agglutinaternes størrelse i den kraftigste agglutination, der er iagttaget af A₃-blodlegemer i et B-serum, svarer til agglutinaternes størrelse ved styrken ++, hvor det drejer sig om en A₁- eller A₂-agglutination. Som udtryk for det specielle agglutinationsbillede er anvendt tegnet [], saaledes at A₃-agglutinationen betegnes paa følgende Maade: [++], [+ (+)], [+], [±], sp.

I de svageste agglutinationer, sp og oftest ogsaa ved ±, er det ikke muligt at skille A₃-agglutinationen fra en »normal« svag agglutination, der jo ogsaa bestaar af uagglutinerede og agglutinerede blodlegemer, men det skal fremhæves, at det kun er ved de meget svage agglutinationer, det ikke er muligt at skelne mellem A₃-blodlegemernes karakteristiske agglutination og en »normal« svag agglutination, og det er

absolut forkert, naar O. Hartmann anfører, at A_3 -blodlegemernes agglutination i alle sera blot er en svag agglutination.

A_3 -blodlegemernes agglutination maa imidlertid ifølge hele deres ejendommelige agglutinationsbillede, hvor nogle blodlegemer holder sig uagglutinerede, betegnes som en svag agglutination. Sammenligner man A_3 -blodlegemer med A_2 - og A_2B -blodlegemers agglutination i forskellige B-sera, fremkommer ved anvendelse af objektglas- eller rettere plade-metode med aflæsning efter 15 min. et forhold, som vist i nedenstaaende eksempel (skema 2).

Denne sammenligning af den svage A-receptor, in casu A_3 , med A_2 og A_2B er gennemført ved bestemmelsen af alle A_3 -tilfælde og ved bestemmelsen af de senere omtalte A_4 - og A_5 -tilfælde. A_2 - og A_2B -blodlegemerne har til stadighed været fra de samme personer H. og Kr.

Blodl.	B-sera					
	J.	U.	V.	Johs.	E. A.	M.
	(1024)	(512)	(256)	(128)	(32)	(16)
A_2 (H.)	++++	++++	++++	+++	+++	++
A_2B (Kr.)	++++	++++	+++	++	+	sp
A_3 (W.)	[+(+)]	[+(+)]	[+]	[+]	[+]	[+]

Skema 2.

De anvendte seras titer overfor A_1 -blodlegemer varierer fra 1000-32 og er opført i parentes under serumbetegnelserne. Det fremgaar, at A_3 -blodlegemerne agglutinerer betydeligt svagere end A_2B -blodlegemerne i de stærke sera, men medens A_2B -blodlegemerne viser et tydeligt fald i agglutinationsstyrken indtil reaktionen sp i de svagere sera, varierer A_3 -blodlegemernes agglutinationsintensitet kun lidt i forhold til serasenes aftagende titerstyrke, og der fremkommer det ejendommelige, at A_3 -blodlegemerne agglutineres tydeligt kraftigere end A_2B -blodlegemerne i det svage serum M. Desuden fremgaar, at A_3 i de stærke sera viser en saa iøjnefaldende forskel i agglutinationsstyrke i forhold til A_2 og A_2B , at en adskillelse uden videre er mulig.

Den forholdsvis ringe variation i A_3 -blodlegemers agglutinationsstyrke i sera med forskellig styrke gør sig ogsaa gældende ved en kvantitativ udmaaling af receptorstyrken ved bestemmelsen af den svageste koncentration af et serum, hvori A_3 -blodlegemerne netop agglutineres. Hertil kan anvendes saavel plade- som henstandsteknik, og man gaar frem paa den maade, at man i en række dværgreagensglas fremstiller

fortyndinger af serum: $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$ o. s. v. Ved plademethoden tager man en draabe fra hvert glas og lægger den paa pladen, tilsætter en 3 %'s blodlegemesuspension og aflæser efter 10—15 min. Skema 3 viser resultatet af en udtitrering af serum V. paa plade med A_2 -, A_2B - og A_3 -blodlegemer.

Blodl.	B-serum V.								
	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
A_2 (H.)	++++	++++	+++	+++	++	+(+)	+	sp	0
A_2B (Kr.)	++++	+++	++	+	.	0			
A_3 (W.)	[++]	[+]	[±]	[±]	[±]	sp	0		

Skema 3.

Det fremgaar af skema 3, at A_3 -agglutinationen danner en forholdsvis lang række agglutinationer, kun svagt aftagende i intensitet med stigende serumfortynding, medens A_2B viser et i forhold hertil kraftigt fald og endvidere er tilsyneladende svagere end A_2 , idet agglutinationen ophører i fortyndingen $\frac{1}{16}$, medens A_3 -blodlegemerne viser en svag, men umiskendelig agglutination i fortyndingen $\frac{1}{32}$, hvilket stemmer overens med forholdet i undersøgelse med flere sera af forskellig styrke, som vist i skema 2.

Ved undersøgelse af forholdet mellem A_2B - og A_3 -blodlegemernes receptorfølsomhed i de før omtalte 30 udvalgte B-sera viser det sig, at det samme forhold gør sig gældende i alle sera: at A_3 -blodlegemernes receptorstyrke er lidt stærkere end A_2B -blodlegemernes.

Ved anvendelse af centrifugeringsmetode eller henstandsteknik findes tilsvarende styrkeforhold mellem A_3 og A_2B .

A_3 -receptorens absorptionsforhold i iso-B-sera.

Mine undersøgelser, der omfatter absorptioner med blodlegemer fra ca. 75 forskellige personer af type A_3 , har bekræftet den af Friedreich gjorte iagttagelse, at A_3 -blodlegemernes absorptionsevne trods deres ringe agglutinitet ligger mellem A_2 og A_2B . Hovedparten af absorptionerne er foretaget med et enkelt volumen A_3 -blodlegemer, som oftest $\frac{1}{4}$ vol., i forhold til den anvendte serummenge; i nogle tilfælde er foretaget flere absorptioner med henholdsvis $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{5}$ og $\frac{1}{15}$ vol. blodlegemer, og endelig er i enkelte tilfælde foretaget absorptioner med en længere række volumina. Ved absorptionerne er til sammenligning

altid anvendt et tilsvarende volumen A_2 - og A_2B -blodlegemer, der i alle tilfælde har været fra samme personer. Til absorptionen har endvidere været anvendt de sera, der paa Universitetets Retsmedicinske Institut bruges ved de rutinemæssige typebestemmelser, det er seraene U., J., E.A., O.K. og V. Det har som omtalt herved kunnet bekræftes, at A_3 -blodlegemerne absorberer kraftigere end A_2B og svagere end A_2 , og ligeledes at dette gælder saavel ved anvendelse af A_1 - som af A_2 -blodlegemer som testblodlegemer, at det gælder saavel plade- som henstandsteknik, samt at det gælder alle de anvendte sera. Skema 4 er et eksempel paa et absorptionsforsøg af B-serum O.K. med $1/2$, $1/5$ og $1/15$ vol. A_2 -, A_2B - og A_3 -blodlegemer, hvor saavel de uabsorberede som de absorberede serumportioner er udtitreret baade for A_1 - og A_2 -blodlegemer.

Serum udtitreret for A_1 -blodlegemer

		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
B-serum	O. K. uabs.	++++	++++	+++	++	+(+)	+	±	0
»	abs. m. 1/2 vol. A_2 (H.)	++	+	±	0				
»	» » » » A_2B (Kr.)	+++	+++	++	+	±	0		
»	» » » » A_3 (W.)	++	++	+	sp	0			
»	abs. m. 1/5 vol. A_2	+++	++	+	sp	0			
»	» » » » A_2B	++++	+++	++	+	±	sp	0	
»	» » » » A_3	+++	+++	++	±	0			
»	abs. m. 1/15 vol. A_2	+++	++	+(+)	+	0			
»	» » » » A_2B	++++	+++	+++	++	+	±	0	
»	» » » » A_3	+++	+++	++	+	±	0		

Serum udtitreret for A_2 -blodlegemer

		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
B-serum	O. K. uabs.	++++	+++	++	+	±	sp	0	
»	abs. m. 1/2 vol. A_2 (H.)	sp	0						
»	» » » » A_2B (Kr.)	++	+	±	sp	0			
»	» » » » A_3 (W.)	±	sp	0					
»	abs. m. 1/5 vol. A_2	+	sp	0					
»	» » » » A_2B	+++	++	+	±	0			
»	» » » » A_3	+(+)	+	sp	0				
»	abs. m. 1/15 vol. A_2	+(+)	+	±	0				
»	» » » » A_2B	+++	++	++	+	sp	0		
»	» » » » A_3	++	+(+)	+	0				

Skema 4.

Det fremgaar af dette eksempel, at absorptionsevnen af A_3 ligger nærmere A_2 end A_2B . Spørgsmaalet om A_3 -receptorens variationsbredde vil blive omtalt senere.

Foruden ved absorptionsforsøgene at fastlægge A_3 -receptorens absorptionsevne har det endvidere ved undersøgelse af de absorberede sera været af interesse at undersøge, hvorvidt der ved absorption med A_2B - eller A_3 -blodlegemer har kunnet paavises en elektiv titerreduktion for A_3 i lighed med den af *Landsteiner og Witt* (66) paaviste titerreduktion for A_2 ved absorption af B- og O-sera med A_2 -blodlegemer, eller med smaa mængder A_1 -blodlegemer som senere vist af *Friedenreich og Worsaae* (34). D. v. s. eksisterer der i anti-A-agglutinet en fraktion elektivt rettet mod A_1 - og A_2 -blodlegemerne, er der mulighed for, at der ved absorption kan paavises et større fald i A_3 -titeren i forhold til A_1 og A_2 , end hvis man blot fortyndede serum, saa det havde den samme titer overfor A_1 - og A_2 -blodlegemerne som det absorberede serum. Til belysning af dette spørgsmaal er de absorberede sera, foruden at udtitreres for A_1 - og A_2 -blodlegemer, udtitreret for A_3 -blodlegemer, og der er foretaget absorptionsforsøg af svage sera med smaa volumina A_2B - og A_3 -blodlegemer og efterfølgende udtitrering af de absorberede sera med A_2 -, A_2B - og A_3 -blodlegemer, og til sammenligning anvendt dels fortyndinger af de til absorption anvendte sera, dels endnu svagere sera.

Det har ved disse forsøg vist sig, at der ikke ved absorption med A_2B - eller A_3 -blodlegemer kan opnaas nogen elektiv titerreduktion for A_3 . Ved passende absorption kan fremstilles serum, hvor A_1B ikke agglutineres, A_3 svagt og A_2 kraftigt svarende til agglutinationen i et svagt serum eller til fortynding af et stærkere serum.

I skema 5 ses et eksempel paa absorption af serum E.A. med $1/_{10}$, $1/_{30}$ og $1/_{90}$ vol. A_2 -, A_3 - og A_2B -blodlegemer. De absorberede seras agglutininindhold er prøvet ved agglutination med A_2 -, A_2B - og A_3 -blodlegemer paa plade og aflæsning efter 10 min.

	uabs.	B-serum E. A.								
		abs. m. 1/10 vol.			abs. m. 1/30 vol.			abs. m. 1/90 vol.		
Blodl.		A_2	A_3	A_2B	A_2	A_3	A_2B	A_2	A_3	A_2B
A_2 (H.)	+++	sp	+	++	±	++	+++	+(+)	+++	+++
A_3 (L.)	+	0	0	sp	0	0	+	0	(+)	(+)
A_2B (Kr.)	+	0	0	0	0	0	sp	0	sp	±

Skema 5.

**A₃-receptorens agglutinations- og absorptionsforhold
i anti-A-immunsera.**

Ved undersøgelse af A₃-blodlegemernes agglutination i anti-A-immunsera viser de foruden det karakteristiske agglutinationsbillede en paafaldende svag reaktion. Skema 6 viser agglutinationen af A₃-blodlegemerne, sammenlignet med A₂ og A₂B i 4 iso-B-sera og anti-A-immunserum K. 19.

Blodl.	Iso-B-sera				Immunserum
	U.	V.	Johs.	E. A.	K. 19
A ₂ (H.)	++++	++++	++++	+++	++++
A ₂ B (Kr.)	++++	++++	+++	++	++++
A ₃ (W.)	[+(+)]	[+]	[+]	[±]	[±]

Skema 6.

Betragter man i skema 6 forholdet mellem agglutinationsstyrken af A₂B og A₃ i immunserum K. 19 og i isoseraene, er der en paafaldende forskel. I K. 19 agglutinerer A₂B maksimalt som i B-seraene U. og V., men i K. 19 er A₃-agglutinationen kun [±], medens den i U. og V. er henholdsvis [+(+)] og [+].

Ved undersøgelse af A₃-blodlegemernes receptorfølsomhed i immunsera, sammenlignet med A₂B, viser A₃-blodlegemerne en række meget svage agglutinationer i stigende serumfortyndinger og den største serumfortynding, hvori de agglutinerer, er mindre end den, hvori A₂B-blodlegemerne agglutinerer, hvilket fremgaar af skema 7.

Immunserum K. 19								
Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
A ₂ (H.)	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	0
A ₂ B (Kr.)	++++	++++	++++	+++	++	+	0	
A ₃ (W.)	[±]	[+]	[±]	sp	sp	0		

Skema 7.

Denne svage agglutination af A₃ i immunserum kommer ogsaa til udtryk ved absorptionsforsøg; skema 8 viser absorption af immunserum K. 19 med $\frac{1}{4}$ vol. A₂-, A₂B- og A₃-blodlegemer.

	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Immunserum K. 19 uabs.	++++	++++	++++	+++	++	+	±	0
» abs. m. 1/4 vol. A ₂ (H.)	+++	++	+	±	0			
» » » » » A ₂ B (Kr.)	++++	++++	++++	++	±	sp	0	
» » » » » A ₃ (W.)	++++	++++	++++	++	+	±	0	

Skema 8.

Det fremgaar af skemaet, at A₃-blodlegemernes absorptionsevne er lig med eller snarere lidt svagere end A₂B.

Denne paafaldende forskel i aviditeten mellem A₃-blodlegemerne og immunantistoffer i forhold til aviditeten mellem isoantistoffer og A₃-blodlegemer kan endvidere vises ved at forsøge at tømme et immunserum og et isoserum med samme titer for agglutininindhold ved gentagne absorptioner med et bestemt volumen A₃-blodlegemer. Det viser sig herved, at kræves der f. eks. 3 gange $\frac{1}{5}$ vol. blodlegemer for at tømme et isoserum, kræves der 4—5 gange $\frac{1}{5}$ vol. for at tømme et immunserum. Denne forskel kommer tydeligt frem ved anvendelse af A₂-blodlegemer til bestemmelse af agglutininindholdet. Anvendes A₁-blodlegemer, viser A₃-blodlegemerne ligesom A₂ kun en svag affinitet til α_1 saavel i immun- som i isoserum, hvorfor der kræves gentagne absorptioner til at fjerne α_1 , og herved udviskes forskellen.

Saa godt som alle materialets A₃-tilfælde, altsaa ca. 200, er undersøgt i eet eller flere anti-A-immunsera, og alle har vist den omtalte, paafaldende svage agglutination.

Endvidere er 30 forskellige immunsera, fremstillet ved immunisering af kaniner med A₁- eller A₂-blodlegemer, undersøgt med blodlegemer fra enkelte A₃-personer, og i alle er paavist det samme karakteristiske forhold mellem agglutinationen af A₂B- og A₃-blodlegemer.

Det skal tilføjes, at anti-A-immunserum fremstillet ved immunisering med A₃-blodlegemer viser samme forhold som de omtalte, hvilket vil blive belyst senere.

Denne konstante, paafaldende svage agglutination i immunsera er et vigtigt karakteristikum for A₃-typen og vigtigt ved en adskillelse mellem A₃ og andre svage receptorer som A₄ og A₅, der senere skal omtales.

A₃-receptoren i A₃B-typen.

Materialet omfatter 33 tilfælde af A₃B. Som venteligt viste A₃-receptoren sig at være tydelig hæmmet af B, saaledes at agglutinationen i

Absorptionsforsøget viser, at B hæmmer A_3 , omtrent i samme forhold som A_2 hæmmes i forbindelse med B. Hæmningen af A_3 har i alle tilfælde været konstant.

I immunsera forholder A_3B sig som A_3 . Agglutinationen af A_3B -blodlegemerne er ligeledes svag og svagere end A_3 -blodlegemerne, men differencen er mindre end i isosera. Muligvis er denne ringe forskel ikke reel, men kun tilsyneladende, paa grund af de svage reaktioner.

Undersøgelse af agglutininindholdet i A_3 -personers serum.

Ved den rutinemæssige typebestemmelse saavel af donorer som af personer i paternitetssager anvendes herhjemme og vel overalt baade bestemmelse af blodlegemernes receptorer og af serums agglutiner, idet undersøgelsen af serum med testblodlegemer A og B giver en god kontrol paa receptorbestemmelsens rigtighed. Det reciproke forhold mellem receptor og agglutininindhold i serum har vist sig at være et yderst konstant fænomen.

Selvom variationen i agglutininindholdet er stort, og der specielt forekommer tilfælde med meget svagt agglutinin, saa maa fuldstændig mangel af det reciproke agglutinin dog være uhyre sjælden, hvad der bl. a. fremgaar af, at herværende materiale, udtaget blandt 80.000 typebestemmelser, ikke frembyder et eneste tilfælde af fuldstændig mangel af det reciproke agglutinin hos voksne.

Specielt ved paavisning af svage A-receptorer, A_2B , A_3 og A_3B er serumundersøgelsen en vigtig kontrol. Denne svækkes imidlertid paa grund af det af *Landsteiner og Levine* paaviste, irregulært optrædende α_1 hos A_2 og A_2B . Ganske vist er dette irregulære α_1 sjældent forekommende og oftest kun paaviseligt ved lavere temperatur end den, hvorved typebestemmelserne foretages, men enkelte tilfælde af særlig stærkt udviklet irregulær α_1 er bl. a. omtalt af *O. Hartmann* (46), *Taylor m. fl.* (100). *Taylor* (100) anbefaler derfor at anvende saavel A_1 - som A_2 -blodlegemer som testblodlegemer ved serumkontrollen.

Friedenreich og Waaler (32) har gjort opmærksom paa det forhold, at *Landsteiner og Levine* (63) ved deres undersøgelser af 500 serumprøver med henblik paa irregulært α_1 fandt dette ligesaa hyppigt hos A_3B som hos A_3 , endskønt A_2 er 10 gange saa hyppigt forekommende som A_2B . Forfatterne henleder derfor opmærksomheden paa en mulig større hyppighed i forekomst af irregulært α_1 ved svage A-receptorer. Et fingerpeg i denne retning saa *Friedenreich og Waaler* ogsaa deri,

at i et tilfælde af A_2 med særlig kraftig irregulært α_1 var A-receptoren tydelig svagere end standard A_2 -blodlegemer, og endelig i et tilfælde endog svagere end A_2B .

For paavisningen af A_3 , hvis ejendommelige og svage agglutination i svage testsera kan tænkes at blive overset, spiller kontrolundersøgelsen af serum en rolle.

Friedenreich (25) fandt i intet tilfælde irregulært α_1 ved stuetemperatur hos A_3 eller A_3B . Kun i ganske enkelte tilfælde kunde paavises et irregulært α_1 , virksomt ved $2-5^\circ$, og blandt de 3 A_3B fandtes et ved 10° virkende α_1 .

Ved undersøgelse af serum fra de 25 A_3 og 8 A_3B bestemt paa Retsmedicinsk Institut og Statens Seruminstitut paavistes i intet tilfælde optræden af irregulært α_1 ved stuetemperatur. I familiematerialet er yderligere undersøgt serum fra ca. 25 personer af type A_3 , og heller ikke i disses serum paavistes irregulært α_1 ved stuetemperatur. Kun ganske enkeltes serum er undersøgt ved lavere temperatur, uden at der dog paavistes indhold af specifik α_1 .

Omend materialet alt i alt er for lille til belysning af, om der hyppigere forekommer irregulært α_1 i serum hos personer af type A_3 og A_3B end hos personer af type A_2 og A_2B , hvor det irregulære α_1 efter alt at dømme er meget sjældent paaviseligt ved stuetemperatur (systematiske undersøgelser eller angivelser af hyppigheden for irregulært α_1 's optræden ved A_2B har jeg ikke truffet), saa viser allerede antallet af de negative fund hos A_3 og A_3B , at irregulært α_1 forekommer tydeligt sjældnere her end ved andre svage A-receptorer, f. eks.. A_4 , og det endskönt — som senere bliver omtalt — absorptionsevnen af A_4 kun er en smule svagere end A_2B og saaledes i alt fald kraftigere end A_3B .

Muligheden for fejlbestemmelse af A_3 -receptoren.

Muligheden for at bestemme A_3 som O kan ikke være stor, naar man som kriterium for testserums anvendelighed kræver, at det giver en maksimal agglutination med A_2B .

Muligheden for at antage A_3 for A_2 ved anvendelse af kraftige sera, som omtalt af *Friedenreich*, maa anses for yderst ringe, forudsat at undersøgeren har kendskab til A_3 -blodlegemernes agglutinationsbillede. I modsat fald vil, som nedenfor anført, A_3 bestemmes som A, subsidiært som A_2 . Anvendes derimod svage testsera, er der stor mulighed for, at

A₃-agglutinationen overhovedet ikke paavises, og det synes særligt at gælde ved anvendelse af reagensglas-metoden i rutineundersøgelser. Her kan en hurtig og kraftig oprystning ved aflæsningen slaa de faa, ret løse og smaa agglutinatorer i stykker, hvorved de kan skjules blandt de uagglutinerede. Forhold, der tyder i den retning, har jeg iagttaget ved typebestemmelserne paa Statens Seruminstitut, hvor undersøgelserne er foretaget paa den maade, at typebestemmelsen først er foretaget i dværgreagensglas med aflæsning efter 18 timer og ved undersøgelse saavel af blodlegemernes receptorer som af serums agglutininindhold. Derefter er alle blodprøver af type B, AB samt alle tvivlsomme reaktioner efterundersøgt paa plade med særlig agglutininrige sera. De tvivlsomme reaktioner har specielt været de tilfælde, hvor der ikke har været overensstemmelse mellem bestemmelsen af blodlegemereceptor og serumagglutinin. Det er her sket enkelte gange, at en blodprøve er sat til undersøgelse paa plade med betegnelsen O? eller B?, hvor spørgsmaalstegnet har været udtryk for manglende anti-A-agglutinin i serum, og hvor den paafølgende undersøgelse paa plade har vist en typisk A-agglutination.

De ved reagensglasmetoden anvendte sera har gennemgaaende haft en titer paa ca. 64, og selvom det anførte ? ikke har været udtryk for fuldstændig manglende agglutination med iso-B-serum, saa har reaktionen dog været saa svag, at hvis ikke manglende anti-A i serum havde skærpet opmærksomheden med hensyn til tilstedeværelsen af en mulig svag A-receptor, havde denne kunnet overses.

Muligheden for bestemmelsen af A₃ som O maa saaledes antages at være tilstede ved anvendelse af svagere testsera og ved samtidig anvendelse af reagensglasmetoden. Serumundersøgelsen vil imidlertid efter de foreliggende undersøgelser være en værdifuld støtte til undgaaelse af fejlbestemmelser.

Paa Retsmedicinsk Institut sker typebestemmelserne paa plade med bestemmelse af saavel blodlegemereceptor som serumagglutinin, og jeg anser alle A₃-tilfælde for at være diagnosticerede i de aar, hvor materialet er indsamlet, hovedsageligt paa grund af den af kendskabet til en saadan receptors eksistens skærpede opmærksomhed.

Ved familieundersøgelserne har jeg bestemt 2 personer til A₃, som tidligere forud for kendskabet til A₃-typens agglutinationsbillede paa Statens Seruminstitut var fundet til type A, og hvor der i protokollen over typebestemmelsen intet særligt var anført.

Hvorvidt disse iagttagelser kan bidrage til nogen forklaring af det ejendommelige forhold, at der endnu ikke fra udlandet er fremkommet nogen meddelelse om paavisning af A₃-receptorer, kan vanskeligt be-

dømmes, men kendskabet til A_3 -receptorens agglutinationsforhold er efter de hidtil fremkomne udtalelser i hvert fald mangelfuld (Dahr (11), O. Hartmann (47), Pietrusky (81), Wiener (116)). Dette hænger muligvis til dels sammen med, at Friedenreich paralleliserer den af Fischer og Hahn beskrevne svage A med A_3 , endskønt den efter beskrivelsen ikke giver noget tilsvarende agglutinationsbillede, og baade receptorfølsomheden, bestemt ved udtitrering, og absorptionsevnen ligger tydeligt under A_3 -receptorens. Det vil senere blive omtalt, at Fischer og Hahns svage A snarere maa antages at være et tilfælde af den nedenfor beskrevne varietet, kaldet A_4 .

Paavisning af A_3 -receptoren hos 2 spædbørn.

A-receptoren er ifølge undersøgelser af Kemp (57) paaviselig hos kun 2—3 mdr. gl. fostre. Hos nyfødte er A-receptoren efter undersøgelser af Thomsen (102) og Kemp (56) udviklet med ca. $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{8}$ af receptorfølsomheden hos voksne. Worsaae (123) har ved absorptionsundersøgelser, foretaget med blodlegemer fra 220 nyfødte børn af type A, vist, at differentieringen i A_1 og A_2 i det store og hele har fundet sted ved fødslen. A_1 -receptoren kan dog være saa svagt udviklet, at den bestemmes som A_2 , og differentieringen er derfor først sikker, naar receptoren er fuldt udviklet, hvad der for A_1 -typens vedkommende er sket i løbet af 4—6 mdr., medens A_2 -receptoren gennemgaaende noget senere naar sin fulde udvikling.

I de paternitetssager, der danner udgangspunktet for en del af dette materiale, forekommer 3 børn af type A_3 . Et barn, A_3B , 5 mdr. gl., bestemt i 1937, et Barn, A_3 , 5 mdr. gl. bestemt i 1939 og et barn, A_3 , 2 mdr. gl., bestemt i 1940. A_3B -barnet er bestemt, før mine undersøgelser begyndte. I protokollen over typebestemmelserne, der er foretaget af Friedenreich, er anført, at agglutinationen var yderst svag og A_3 -lignende. Den eneste udlagte fader var A_3 , og undersøgelse af hans familie viste talrige medlemmer af type A_3 (Familie nr. 26.) I det andet tilfælde, barn A_3 , 5 mdr. gl., var moderen O og den udlagte fader A_1 . Undersøgelse af faderens familie er ikke foretaget. Ved undersøgelsen af blodprøve fra barnet gav blodlegemerne ved agglutinationsundersøgelse det for A_3 karakteristiske agglutinationsbillede. Ved undersøgelse i 10 udvalgte B-sera viste agglutinationen sig lidt svagere end sædvanlig for A_3 og i de svage sera af styrke som A_2B , og endvidere viste blodlegemerne ved udtitrering den samme receptorfølsomhed som A_2B .

Absorption af serum Johs. med $\frac{1}{13}$ vol. blodlegemer sammenlignet med A_2 og A_2B gav det i skema 12 anførte resultat.

Serum udtitreret for A_2 -blodlegemer		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
B-serum Johs. uabs.		++++	++++	+++	++	+	±	0
»	abs. m. $\frac{1}{3}$ vol. A_2 (H.)	+	±	0				
»	» » » » A_2B (Kr.)	++(+)	++	+	±	0		
»	» » » » A_3 (barn 5 mdr.)	++	+(+)	±	sp	0		

Skema 12.

Absorptionsforsøget viser, at absorptionsevnen af barnets blodlegemer ligger nærmere A_2B end sædvanlig for A_3 , hvilket stemmer overens med receptorstyrken, bestemt ved agglutinationsundersøgelserne.

I det 3. tilfælde, barn A_3 , 2 mdr. gl., var moderen O. De 2 først udlagte fædre var henholdsvis A_1 og A_2 , begge kunde imidlertid udelukkes efter MN-systemet. 3. og 4. udlagte fader var henholdsvis A_1 og A_3 , og begges faderskab var muligt efter MN-systemet.

Ved undersøgelse af barnets blodlegemer gav de i en række udvalgte B-sera det karakteristiske agglutinationsbillede, men agglutinationsintensiteten var tydeligt mindre end sædvanlig for A_3 , og i de svage sera agglutinerede A_3 -blodlegemerne stadig tydeligt svagere end A_2B , og der var ingen agglutination i et serum, hvor der var svag, men tydelig agglutination af A_2B . Ved udtitrering viste A_3 -blodlegemerne en mindre receptorfølsomhed end A_2B . Absorptionsforsøg kunde ikke gennemføres paa grund af den ringe blodmængde. Den udlagte A_3 -faders blodlegemer gav alle for A_3 karakteristiske reaktioner og viste samme receptorstyrke som en tidligere undersøgt A_3 , hvis blodlegemer der foretoges sammenligning med. Denne A_3 -persons familie er ikke undersøgt.

Endvidere er under familieundersøgelserne paa samme dag undersøgt blodlegemer fra et 12 mdr. gl. barn af type A_3 og fra barnets fader, der ligeledes var A_3 . Ved agglutinationsundersøgelse i flere iso-B- og immuanti-A-sera viste barnets blodlegemer den samme agglutinationsintensitet som faderens og tidspunktet for agglutinationens indtræden skete samtidig for barnets og faderens blodlegemer.

Undersøgelsen af de 2 A_3 -børn paa henholdsvis 2 og 5 mdr. viser saaledes, at A_3 -receptoren paavises sikkert allerede hos et barn paa 2 mdr. og viser endvidere, at receptorstyrken hos det 2 mdr. gl. barn er betydelig svagere end hos voksne, og at den hos det 5 mdr. gl. barn

er tydeligt kraftigere udviklet, men endnu næppe er af samme styrke som hos voksne, medens den hos det 12 mdr. gl. barn er fuldt udviklet.

A_3 -receptorens hyppighed i den danske befolkning.

Paa Statens Seruminstitut er som omtalt blandt 51774 typebestemmelser paavist 23 A_3 -receptorer. Af de ca. 52000 bestemmelser udgjorde type A de 22559 og AB de 2196, ialt 2755. A_3 -hyppigheden bliver herefter 1 A_3 for hver 2500 typebestemmelser eller ca. 1 $\frac{0}{100}$ af A-gruppen, altsaa betydelig sjældnere end A_2 , der udgør 20 %.

Paa Retsmedicinsk Institut er bestemt 11 A_3 -receptorer i aarene 1936—40, i hvilket tidsrum der er foretaget mellem 20000 og 25000 typebestemmelser, d. v. s. at hyppigheden af A_3 i dette materiale falder ret nøje sammen med hyppigheden i materialet fra Statens Seruminstitut.

A_3 -blodlegemernes agglutination i anti-O-holdigt okseserum.

1. Tidligere undersøgelser over A-blodlegemers O-antigenindhold.

Alle A_3 -personers blodlegemer er undersøgt i anti-O-holdige oksesera, men forinden omtalen af resultatet af disse bestemmelser vil det være af interesse at se, hvad der efter de bestaaende overvejelser over O-spørgsmaalet vil være venteligt.

α_2 er som tidligere omtalt paavist af *Landsteiner og Levine* (63) som et irregulært optrædende agglutinin i serum hos visse A_1 - og A_1B -personer. Landsteiner og Levine fandt, at α_2 foruden at reagere med A_2 -blodlegemer ogsaa agglutinerede O-blodlegemer, og agglutinationen af sidstnævnte var stærkere end af A_2 -blodlegemer.

I 1927 fandt *Schiff* (85) i visse oksesera et agglutinin, der reagerede specifikt med O-blodlegemer. Schiff absorberede okseserum med AB-blodlegemer for at fjerne menneskeartsspecifike antistoffer og eventuelt tilstedeværende anti-A og anti-B. Han benyttede AB-blodlegemer ud fra den forudsætning, at disse end ikke i genotypen indeholdt O-substans. Som fremhævet af Schiff var det herved lykkedes at paavise en positiv egenskab hos O-blodlegemerne, en O-receptor, hvis eksistens ikke svækkedes af, at det for receptoren adækvate agglutinin kun optraadte sjældent. AB-blodlegemer kunde ikke binde anti-O-agglutinet, derimod fandt Schiff, at A- og B-blodlegemer, hvis genotype antoges at være AO

og BO, ikke sjældent i modsætning til AB viste en reaktion med anti-O, om ikke i agglutinationsforsøg, saa dog i absorptionsforsøg. *Witebsky og Okabe* (120) bekræftede tilstedeværelsen af antistoffer i oksesera, som var i stand til at agglutinere O-blodlegemer kraftigere end andre blodlegemer. I modsætning til Schiff fandt de, at AB-blodlegemer var i stand til ved absorption at fjerne alt agglutinin, hvorfor de ikke mente, det kunde dreje sig om et mod en speciel O-receptor rettet agglutinin. De tænkte sig, at det drejede sig om artsspecifikke antistoffer, og at O-blodlegemer skulde være særlig rigeligt udstyret med artsspecifikke receptorer. *Greenfield* (37) fandt i overensstemmelse med *Witebsky og Okabe*, at alle typer blodlegemer bandt anti-O, men fandt tydelige kvantitative forskelle i de enkelte typers bindingsevne, saaledes at O-blodlegemerne viste en meget stærk og AB-blodlegemerne en meget svag bindingsevne. Indenfor A-gruppen viste han tydelige kvantitative forskelle og omtalte den mulighed, at den forskellige bindingsevne af A-blodlegemerne overfor Anti-O beroede paa forskellig genotype, AO og AA. *Hirszfeld* (50) støttede *Witebskys* opfattelse, at de i oksesera tilstedeværende agglutininere var artsspecifikke. *Hirszfeld* tænkte sig blodlegemeoverfladen dækket af artsspecifikke receptorer, der delvis dækkedes af typereceptorerne, hvorefter O naturligt var rigeligst udstyret og AB mindst. Den ringe mængde artsspecifikke receptorer hos AB vilde ikke være i stand til at give reaktion i anti-O-sera, men være nok til at absorbere ved anvendelse af større mængder blodlegemer. Efter denne opfattelse var egenskaben at reagere med anti-O ikke den »allelomorfe« egenskab O sensu strictiori, men vilde kvantitativt svare til denne egenskab. *Moureaux* (76) har i 1937 ved forskellige absorptioner af kanin-immunsera vist, at artsantigenet ikke er identisk med O-antigenet.

I 1931 paaviste *Friedenreich og Zacho* (35), at det af Schiff i oksesera fundne O-agglutinin ogsaa agglutinerede A_2 -blodlegemer, men svagere end O, og de antog, at det af Landsteiner og Levine benævnte α_2 og Schiff's anti-O var et og samme agglutinin og rettet mod O-substansen i den heterozygote A_2O . Denne tanke er yderligere uddybet af *Oluf Thomsen* (109), idet α_2 's identitet med anti-O efter hans mening fjerner et væsentligt argument for en kvalitativ forskel mellem A_1 og A_2 . At α_2 , som antaget af Landsteiner og Levine, skulde være rettet mod A_2 , svækkes yderligere ved, at en person med genotypen A_2A_2 efter *Friedenreichs* undersøgelser kun reagerede meget svagt med α_2 . At der kan paavises en reaktion med A_2A_2 skulde tyde paa, at den homozygote indeholder O-substans, og efter Thomsen er dette ogsaa muligt ud fra følgende overvejelse: O-typen indeholder kun O-substans, indføring af et andet gen (A_1 , A_2 eller B) i genotypen bevirker, at en større eller mindre del

af O-substansen fortrænges eller erstattes med A- eller B-receptoren. Hvorvidt O-substansen fortrænges fuldstændigt eller ej af den homozygote A_2A_2 maa afhænge af, om den homozygote A eller B bevirker en rigeligere udvikling af den specifikke receptor end den heterozygote, og efter alt at dømme synes generne A_1 , A_2 og B allerede heterozygot fuldstændig at frembringe den tilsvarende receptor, idet det ikke er lykkedes at paavise en kvantitativ forskel mellem homo- og heterozygot.

Med hensyn til det genetiske grundlag for udviklingen af O-antigenet har *Thomsen* (112) i en senere artikel udtalt, at det øjensynligt er et spørgsmaal om balance, hvorvidt O-antigenet udvikles i stærkere eller svagere grad hos det enkelte individ, og O-genets betydning herfor er kun indirekte derved, at den tilsvarende plads i chromosomet intet gen indeholder. Naar O-blodlegemerne derfor er rigeligt udstyret med O-substans, saa maa det udlægges saaledes, at O-substans udvikles i alle typer, forsaavidt den ikke fortrænges af andre antigener, der udvikler sig paa basis af generne A og B. Efter O maa derfor følge A_2 , da det svage A_2 -antigen vil tillade en rigelig udvikling af O-substansen.

Dahr (9) gaar i et arbejde, hvor han undersøger muligheden af at adskille homo- og heterozygote A- og B-typer ved bestemmelse af deres O-indhold, ind for den opfattelse, at O-egenskaben er en receptor, sidestillet med A og B, som udvikles paa basis af det allelomorfe O-gen. A og B's forhold til O svarer til forholdet mellem A og B, d. v. s. A og B's dominans over O er ikke fuldstændig, men er udtryk for, at er 2 receptorer samtidig til stede, da bevirker en overvægt af den ene en tilsvarende svækkelse af den anden, og han jævnfører med *Hahns* (40) undersøgelser, der viser, at B-receptoren hos A_2B er kraftigere udviklet end hos A_1B , og tilsvarende, at A er stærkere i A_1B end i A_2B . *Dahr* paa-viser en tydeligere absorption af anti-O med de heterozygote typer AO og BO end med A_1B . A_1B er valgt i stedet for den homozygote A eller B, der meget sjældent kan paavises. *Dahrs* undersøgelser er foretaget med anti-O-holdige okse sera, fordi anti-O-agglutininet her forekommer kraftigere udviklet end i andre dyrearters serum. Allerede *Friedenreich og Zacho* viste, at der hos kaniner i sjældne tilfælde forekommer et svagt anti-O, og *Dahr* (8, 10) har ved undersøgelse af forskellige dyrearters serum fundet, at anti-O-agglutininet findes hos høns i 34 %, hos katte i 7,6 %, hos hunde i 5,7 % og hos okser i 16,1 %; hos marsvin fandtes ikke anti-O-agglutinin.

I 1930 fremstillede *Eisler* (18, 19) et serum ved immunisering af en ged med shiga-dysenteribaciller. Dette serum virkede agglutinerende paa blodlegemer fra mennesker af alle typer. *Landsteiner* (62) omtaler senere i en oversigtsartikel ganske kort, at det af *Eisler* fremstillede

dysenteriimmunserum agglutinerer menneskeblodlegemer og indeholder antistoffer, der virker stærkere paa de svage A-(A₂) blodlegemer end paa andre. I 1934 fandt *Schiff* (87) ved en nøjere analyse af det af Eisler fremstillede immunserum, at det havde samme egenskaber som Landsteiners ekstra-agglutinin α_2 og det af Schiff i oksesera paaviste anti-O. Med Eislers immunserum viste *Schiff* (88), at man kunde paavise O-egenskaben i spyt og vise tydelig forskel paa de saakaldte »udskillere« og »ikke-udskillere«. Endvidere viste han, at agglutinationen af A₁-blodlegemer i shiga-immunsera hæmmedes af O-spyt, hvorfor han antog, at der maatte være O-substans i A₁-blodlegemer. *Hirszfeld og Kostuch* (51, 52) har foretaget undersøgelser med et shiga-immunserum, og dette har bevirket en ændring i Hirszfelds opfattelse af O-spørgsmaalet. Efter den første teori skulde A₂B-reaktionen i anti-O-serum være tydelig svagere end baade A₂ og B's. Ved undersøgelse med shiga-immunserum fandt Hirszfeld blandt 6 familier med A₂B en tydelig tiltagen i de 2 familier af agglutiniteten i shiga-serum, naar der til egenskaben B kom A₂. Han viste endvidere, at alle typer blodlegemer reagerede med shiga-serum, og ved absorptionsundersøgelser var de alle i forskellig grad i stand til at binde anti-O-agglutinin. Forholdet mellem de forskellige blodtypers absorptionsevne fandtes at være følgende: type O: type A₂: type B: type A₁ som 500 : 100 : 50 : 10. I een familie kunde Hirszfeld studere problemet, hvorvidt A₁- og A₂-blodlegemernes agglutination i Anti-O influeredes af O-genet. Familien var: moder: A₁A₂, fader: OO, datter: A₁O og søn: A₂O. Moder og datter, begge A₁, absorberede lige stærkt ved undersøgelse i shiga-serum, og Hirszfeld ræsonnerede derfor: er A₂-blodlegemernes absorptionsevne ca. 5 gange mindre end O og absorptionsevnen af A₁A₂ og A₁O den samme, saa maa det skyldes, at i det mindste i den familie er det i genotypen skjulte O- og A₂-gen uden indflydelse paa blodlegemernes phenotypiske egenskaber. Hirszfeld antager derfor, at O-substansen indgaar som en integrerende bestanddel i A- og B-receptoren, er uafhængig af det allelomorfe O-gen og er lige stærkt paaviseligt, hvad enten typen er homo- eller heterozygot. Hvor stor en del O-substansen i A₁-, A₂ og B-typen udgør, udtrykkes skematisk ved en cirkel, hvor O-substansen i O-typen indtager 360°, og de øvrige efter absorptionsforholdene henholdsvis A₂ 70°, B 35° og A₁ 7°. Den forskellige O-substansmængde i A- og B-typerne tænkes opstaaet paa den maade, at O-typen er den oprindelige, hvoraf A og B er opstaaet ved mutation. Jo fuldstændigere mutationen har været, jo mindre O-substans er der blevet tilbage. A₁ opfattes derfor som en mere vidtgaende mutation end A₂, og som en almindelig regel antages, at den mere muterede form dominerer over den mindre

muterede. Herefter skulde A_1 udøve en større dominans end B, og altsaa ikke svækkes i A_1B . Hirszfeld finder da ogsaa i modsætning til Thomsen, at B-receptoren i de fleste tilfælde er den svækkede i A_1B -typen. Denne hypotese fører Hirszfeld videre og anfører, at A_3 og en hypotetisk type A_4 maa antages at udvise et stadigt stigende O-indhold.

Af det anførte fremgaar, at specielt i forholdet A og O gør følgende opfattelser sig gældende. A og O findes altid i et vist balanceforhold, betinget enten udelukkende af A-genet — som anført af Thomsen, der antager, at O-substansen udvikles i alle tilfælde, er, om man vil, en artsfunktion og hæmmes i sin udvikling af A-genet, afhængig af dettes styrke — eller, som anført af Dahr, Friedenreich, Greenfield og Schiff, der antager, at udviklingen af O-substansen er knyttet til det allelomorfe O-gen, og balanceforholdet derfor afhængig af det tilstedeværende A-gens dominanskraft over O. Endelig Hirszfelds seneste opfattelse, at O-substansen udgør en integrerende bestanddel af A-receptoren, bestemt af den phylogenetiske udvikling af blodtypen, idet O-typen antages at være den originære, hvoraf A_1 , A_2 og A_3 er udviklet ved mutation, og O-indholdet bestemt af mutationsgraden.

Ifølge disse overvejelser kan man vente, at A_3 , der viser en endnu svagere A-receptor end A_2 , indeholder mere O-substans end denne og reagerer kraftigere med anti-O-agglutinin. *Friedenreich* (25) finder ogsaa i overensstemmelse hermed, at de undersøgte A_3 -blodlegemer viser en tendens til kraftigere reaktion med anti-O end standard A_2 -blodlegemer.

2) Egne undersøgelser.

Alle undersøgelser er, som omtalt, foretaget med anti-O-holdige oksesera. Seraene er udvalgt efter udtitrering med A- og O-blodlegemer, idet de tilfælde, hvor der var højere titer med O-blodlegemer end med A-blodlegemer, efter absorption med A_1B -blodlegemer viste indhold af anti-O-agglutinin. Som oftest er af 10—20 oksesera fundet 1—2 anvendelige, hvilket stemmer overens med Dahr, der fandt anti-O-agglutinin i 16 %. Titeren af anti-O i de anvendte sera har svinget mellem 8 og 32 for O-blodlegemer. Da undersøgelserne har strakt sig over et længere tidsrum og er foretaget i bølger, idet familieundersøgelserne for den væsentligste del er sket paa forskellige rejser, er forskellige anti-O-holdige sera anvendt, og som oftest er undersøgelsen kun foretaget i et enkelt serum. Undersøgelsen har i saa godt som alle tilfælde været en kvalitativ agglutinationsprøve paa plade sammenlignet med

standard A_2 -blodlegemer. Ved den kvalitative agglutinationsprøve har jeg ved aflæsning efter 5 og 10 min.s forløb kunnet faa et udtryk for receptorstyrken ved den hastighed, hvormed agglutinationen er indtraadt og udviklet i intensitet sammenlignet med de anvendte standard A_2 -blodlegemer. Absorptionsforsøg er ikke foretaget. I enkelte tilfælde er foretaget udtitrering paa plade. Skema 13 er et eksempel paa udtitrering af A_1 -, A_2 - og A_3 -blodlegemer i okseserum 54.

Okkeserum 54						
Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
A_1 (A. G.)	$\pm$	0				
A_2 (H.)	++	++	+	0		
A_3 (W.)	+++	++	+(+)	$\pm$	0	
0	+++	+++	++	+	$\pm$	0

Skema 13.

Det fremgaar af udtitreringen, at titerforskellen kun kan blive ringe i anti-O-sera, og at en bedømmelse af forskellen alene paa agglutinationsstyrken i et ufortyndet serum, hvor hverken A_2 - eller A_3 -blodlegemerne agglutinerer maksimalt, vil give lige saa gode oplysninger.

A_3 -blodlegemerne har ved denne undersøgelse i alle tilfælde agglutineret i anti-O-serum, og agglutinationen har været af »normalt udseende« uden den for A_3 -blodlegemerne i anti-A-sera karakteristiske blanding af agglutinerede og ikke-agglutinerede blodlegemer. Men hensyn til agglutinationsstyrken har den i saa godt som alle tilfælde været stærkere end med standard A_2 -blodlegemer, kun i enkelte tilfælde af samme styrke, men aldrig svagere, d. v. s. den af Friedenreich iagttagne tendens til, at A_3 -blodlegemerne agglutineres kraftigere end standard A_2 -blodlegemerne i anti-O-serum, bekræftes herved.

Blandt familiematerialet findes 6 personer af type A_2 , hvis genotype sikkert kan fastslås til A_2A_3 . De 4 er forældre tilhørende A_3 -familierne, gift med personer af type O eller A_1 og med børn udelukkende af type A_2 og A_3 (samt i det ene tilfælde A_1). De 2 er børn af forældre-kombinationen type $A_3B \times A_2$. Alle 6 personers blodlegemer agglutineredes i anti-O-serum med samme eller lidt svagere intensitet end standard A_2 -blodlegemer. I skema 14 er opført agglutinationsstyrken. Da de ikke alle er undersøgt samtidig eller i samme serum, er angivet agglutinationsstyrken med standard A_2 -blodlegemer.

Genotype A_2A_3	Serum		standard A_2 -blodl.	Serum	
	α_1	α_2		α_1	α_2
Nr. 1. Familie 1, søn af nr. 3, II. generation	sp	+++	»	0	+++
Nr. 2. Familie 2, nr. 1, II. generation	sp	++	»	sp	++
Nr. 3. Familie 11, nr. 5, II. generation	$\pm$	+	»	sp	+(+)
Nr. 4. Familie 11, nr. 8, II. generation	sp	+(+)	»	0	++
Nr. 5. Familie 16, søn af nr. 1, I. generation	$\pm$	++	»	0	++
Nr. 6. Familie 23, nr. 1, I. generation	sp	+(+)	»	0	++

Skema 14.

Medens A_3 -blodlegemernes kraftigere reaktion med anti-O-serum end standard A_2 -blodlegemernes er i fuld overensstemmelse med de teoretiske overvejelser over spørgsmaalet, saa viser de 6 A_2A_3 genotypers stærke agglutination i anti-O-serum, at udviklingen af O-substans ikke alene, som fremhævet af Dahr, Friedenreich, Greenfield og Schiff, kan være knyttet til det allelomorfe O-gen. I samme retning tyder ogsaa det forhold, at var udviklingen af O-substans alene knyttet til det allelomorfe O-gen, maatte man med en vis regelmæssighed ved rutinetypebestemmelser vente at finde A-blodlegemer med manglende agglutination med anti-O og manglende eller muligvis ringe agglutination med α_1 , nemlig hos de homozygote A_2A_2 , der efter beregninger af Thomsen og Wellisch udgør omkring $\frac{1}{16}$ af A_2 -erne eller ca. 1,5 % af A-gruppen. Men paa Retsmedicinsk Institut er i de sidste aar ikke fundet dobbelt negative A-blodlegemer i α_1 og α_2 .

Saa vel efter en fortrængningshypotese, som først opstillet af Hirszfelfd og senere af O. Thomsen, som efter Hirszfelfds mutations-hypotese kan genotypen A_2A_3 's reaktion med anti-O forklares. Efter fortrængningshypotesen behøver A_2A_3 ligesaa lidt som A_2A_2 , som fremhævet af Thomsen, fuldstændig at undertrykke O-substansens udvikling, og efter Hirszfelfds mutationshypotese er det jo ikke muligt at vise nogen forskel i mængden af O-substans hos homo- og heterozygote. Imidlertid giver hverken mutations- eller fortrængningshypotesen en fuldstændig dæk-

kende forklaring paa O-substansens udvikling, idet, som det senere skal vises, de endnu svagere A-typer A_4 og A_5 ikke viser et tiltagende indhold af O-substans. A_4 -blodlegemer agglutinerer i anti-O-serum som A_3 -blodlegemer, medens A_5 -blodlegemer agglutinerer som standard A_2 -blodlegemer, d. v. s. spørgsmaalet om O-substansens udvikling er ikke fuldstændig forklaret ved de bestaaende teorier.

Af skema 14 fremgaar endvidere, at alle A_2A_3 -personers blodlegemer agglutinerer ganske svagt i α_1 , medens standard A_2 -blodlegemerne kun i et tilfælde giver en lignende svag reaktion. For en enkelts vedkommende, personen fra familie 16, er foretaget absorptionsforsøg af anti-A-serum Johs. med $\frac{1}{3}$ vol. blodlegemer sammenlignet med A_2 og A_2B . Resultatet ses i skema 15.

Serum udtitreret for A_1 -blodlegemer		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
B-serum Johs. uabs.		++++	++++	+++	++	+(+)	$\pm$
» abs. m. 1/3 vol. A_2 (H.)		++	+	$\pm$	sp	0	
» » » » A_2B (Kr.)		+++	+++	++	+	$\pm$	0
» » » » A_2A_3 (nr. 5)		+(+)	$\pm$	sp	0		

Skema 15.

Absorptionsforsøget viser saaledes en lidt kraftigere absorption med A_2A_3 -blodlegemer end med standard A_2 , hvilket tyder paa, at genotypen A_2A_3 phenotypisk giver en lidt kraftigere receptorudvikling end genotypen A_2O .

Diskussion over A_3 -blodlegemernes karakteristiske agglutinationsbilledes fremkomst.

Det ejendommelige forhold, at der ved agglutinationen af A_3 -blodlegemer selv i de agglutininrigeste B-sera stadig findes uagglutinerede blodlegemer og agglutinationen derved i forhold til A_2 - og A_2B -blodlegemernes agglutination præsenterer sig svag, at A_3 -blodlegemernes receptorfølsomhed, bestemt ved udtitrering dog viser større følsomhed end A_2B og ved absorptionsundersøgelse viser større bindingsevne end A_2B , kunde forklares ved en blanding af blodlegemer med receptorstyrke omtrent som A_2 -blodlegemer og blodlegemer med et svagere eller

muligvis upaaviseligt A-receptorindhold. Ved at fremstille blandinger af A₂- og O-blodlegemer i forskellige forhold er det ogsaa muligt med disse at faa et agglutinationsbillede frem paa plade af samme udseende som A₃-blodlegemernes. Denne imitation har dog kun en begrænset lighed, idet agglutinationsundersøgelse i stærke B-sera ved anvendelse af reagensglasmetoden viser, at A₂-blodlegemerne agglutinerer i een stor klump, der oprystes som saadan blandt de uagglutinerede O-blodlegemer. Der maa derfor for A₃-blodlegemernes vedkommende snarere være tale om en jævn overgang mellem blodlegemer udstyret med receptor af styrke som A₂-blodlegemer og blodlegemer med svagere, indtil muligvis helt manglende A-receptorindhold, hvorved der ved agglutinationen selv i de stærkeste sera vil være blodlegemer, der agglutinerer maksimalt, blodlegemer, der kun agglutinerer svagt, og blodlegemer, der ikke agglutinerer. En antagelse, der bekræftes af de følgende forsøg.

Forsøgene gaar ud paa at undersøge de blodlegemer, der forbliver uagglutinerede i testserum. Dette er sket ved en i det følgende som oprystningsforsøg betegnet fremgangsmaade. Ved oprystningsforsøget gaar man frem som ved et almindeligt absorptionsforsøg, idet man til 1 ccm B-serum tilsætter $\frac{1}{3}$ vol. omhyggeligt vaskede og kraftigt nedcentrifugerede A₃-blodlegemer. Efter $\frac{1}{2}$ times binding ved stuetemperatur centrifugeres glasset forsigtigt, f. eks. ved 2000 omdrejninger i eet minut. Efter afpipettering af serum tilsættes forsigtigt langs glassets side f. eks. 2 ccm saltvand. Man kan nu ved forsigtig rystning af glasset opryste en del uagglutinerede blodlegemer, der rejser sig som en »sky« op i saltvandet. Den herved fremkomne blodlegemesuspension af de oprystede blodlegemer vaskes 2 gange i saltvand. Det er kun en meget tynd suspension, der herved kan fremskaffes, idet oprystningen skal være meget forsigtig for at undgaa samtidig oprystning af fine agglutinatorer. Undersøges de oprystede blodlegemer derefter i det serum, der er anvendt til oprystningsforsøget, og sammenlignes med en suspension

Blodlegemer	B-serum E. A. (titer 32)	Blodlegemer	B-serum U. (titer 512)
Oprystede A ₃ -blodl. fra serum E. A.	0	Oprystede A ₃ -blodl. fra serum U.	0
»Ubehandlede« A ₃ -blodl.	[±]	»Ubehandlede« A ₃ -blodl.	[+(+)]

Skema 16.

af »ubehandlede« A₃-blodlegemer, saa viser de oprystede blodlegemer sig inagglutinable, som vist i skema 16, der illustrerer oprystningsforsøg i serum E. A. (titer 32) og serum U (titer 512).

Spørgsmaalet er nu, om de oprystede blodlegemer er blodlegemer uden A-receptor, eller med en særlig slags A-receptor, eller er blodlegemer, der af en eller anden grund er inagglutinable. Morfologisk frembyder de oprystede blodlegemer ingen ejendommeligheder.

Ved undersøgelse i en række forskellige iso-B-sera, der dels er svagere og dels stærkere end det i oprystningsforsøget anvendte, agglutineres de oprystede blodlegemer i de stærkere sera og ikke i de svagere, og agglutinationen i de stærkere sera er i styrke afhængig af serums titer. Endvidere agglutinerer de oprystede blodlegemer i det karakteristiske billede magen til de ubehandlede blodlegemer, men svagere end disse, hvilket fremgaar af skema 17.

Blodlegemer	B-sera					
	J.	U.	V.	Johs.	E. A.	O. K.
	(1024)	(512)	(256)	(128)	(32)	(16)
»Ubehandlede« A ₃ -blodl.	[+(+)]	[(+)]	[+]	[+]	[±]	[±]
A ₃ -blodl. oprystet fra serum E. A.	[+]	[+]	[±]	[±]	0	0
A ₃ -blodl. oprystet fra serum U.	[+]	0	0	0	0	0

Skema 17.

De oprystede blodlegemer viser saaledes en betydelig svagere agglutinationsevne end de ubehandlede, en agglutinationsevne, der er svagere, jo kraftigere serum der har været anvendt til oprystningsforsøget. At de oprystede blodlegemer kun agglutineres i sera afhængig af det til agglutinationen anvendte serums styrke (titer), kan vises ved at foretage oprystningsforsøget med et serum fortyndet f. eks. $\frac{1}{4}$. De oprystede blodlegemer herfra vil agglutineres i det ufortyndede serum, men svagere end »ubehandlede« blodlegemer.

Foretages endvidere oprystningsforsøg i en række sera af forskellig styrke, og undersøges derefter de oprystede blodlegemers receptorfølsomhed i det stærkeste serum, fremkommer som vist i skema 18 en række A₃-blodlegemesuspensioner med tiltagende receptorstyrke.

B-serum U.

Blodlegemer	titer	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
»Ubehandlede« A ₃ -blodl.		[+(+)]	[+(+)]	[+]	[+]	[+]	[±]	[±]	0
A ₃ -blodl. oprystet fra serum U.	512	0	0						
A ₃ -blodl. oprystet fra serum 213.	256	+	[+]	0					
A ₃ -blodl. oprystet fra serum 216.	256	[+]	[+]	[±]	0				
A ₃ -blodl. oprystet fra serum Johs.	128	[+]	[+]	[±]	[±]	sp	0		
A ₃ -blodl. oprystet fra serum E.-A.	32	[+]	[+]	[±]	[±]	[±]	sp	0	

Skema 18.

Det fremgaar heraf, at det ved oprystningsforsøg med A₃-blodlegemer er muligt at adskille blodlegemer, hvis receptorfølsomhed varierer fra det upaaaviselige i B-sera til omtrent samme styrke som ubehandlede A₃-blodlegemer.

Er nu denne egenskab speciel for A₃-blodlegemer, og gælder den i al almindelighed for A₃-blodlegemer, eller er den kun knyttet til A-receptoren? Oprystningsforsøg med A₁-, A₂- og B-blodlegemer er kun mulig i svage eller fortyndede sera, hvor agglutinationen er saa svag, at den betegnes med: + eller med: ±, d. v. s. at der forekommer baade agglutinerede og uagglutinerede blodlegemer. De oprystede blodlegemer ved et saadant forsøg agglutinerer med samme hastighed og intensitet paa plade som »ubehandlede« blodlegemer, og der kan heller ikke ved udtitrering paavises nogen forskel i receptorstyrken. Egenskaben synes saaledes at være specielt knyttet til A₃-blodlegemer.

Som tidligere omtalt er A₃-blodlegemernes agglutination i anti-O-sera en »normal agglutination«. Alle undersøgte A₃-tilfælde er bestemt efter MN-systemet i kaninimmunsera, fremstillet ved immunisering med henholdsvis OM- og ON-blodlegemer. Agglutinationen i disse sera har for alle A₃-blodprøvers vedkommende været af samme intensitet og udseende som kontrol-M- og N-blodlegemer, d. v. s. ikke svagere og uden det ejendommelige agglutinationsbillede. Ved oprystningsforsøg i anti-O-sera og i anti-M- og N-sera har det ikke været muligt at vise en forskel i de oprystede og de ubehandlede blodlegemers agglutinitet.

A₃-blodlegemernes forskellige agglutinationsevne synes herefter alene at være knyttet til A-receptoren. Dette fremgaar yderligere af, at de fra et stærkt B-serum oprystede blodlegemer agglutinerer med samme hastighed og intensitet som de ubehandlede blodlegemer i anti-O-, i anti-M- og anti-N-sera. At de oprystede blodlegemer fra et kraftigt B-serum agglutinerer med samme intensitet i anti-O-sera som ubehandlede A₃-blodlegemer, viser, at O-substansen er lige stærkt udviklet hos alle A₃-blodlegemer uafhængig af, hvor kraftig A-receptor der kan paavises. Dette forhold lader sig ogsaa vanskeligt forklare ved de bestaaende teoretiske overvejelser over O-substansens udvikling.

A₃-blodlegemernes ejendommelige agglutinationsbillede maa nu antages at skyldes en forskel i blodlegemernes A-receptorstyrke, hvad der yderligere kan vises ved absorptionsforsøg. Ved oprystning fra flere glas indeholdende 1 ccm serum og 0,4 ccm blodlegemer lykkedes det at faa ialt 0,04 ccm blodlegemer. Til oprystningsforsøget anvendtes et kraftigt B-serum for at faa de svagest receptorudstyrede blodlegemer, men derved kan ogsaa kun meget faa blodlegemer oprystes i hvert glas. De 0,04 ccm oprystede blodlegemer tilsættes 0,2 ccm B-serum E. A., og til sammenligning absorberes 0,2 ccm E. A. med 0,04 ccm ubehandlede A₃-blodlegemer. De absorberede serumportioner er udtitreret for saavel A₂- som A₃-blodlegemer. Resultatet er anført i skema 19.

	blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16
B-serum E. A. uabs.	A ₂	++(+)	+(+)	±	sp	0
» » »	A ₃	[±]	[±]	0		
B-serum E. A. abs.	A ₂	++	+	±	0	
m. 1/5 vol. A ₃ -blodl. oprystet fra serum U.	A ₃	[±]	sp	0		
B-serum E. A. abs.	A ₂	±	0			
m. 1/5 vol. ubehandlede A ₃ -blodl.	A ₃	0	0			

Skema 19.

Det fremgaar af skemaet, at de oprystede blodlegemer viser en næppe paaviselig absorptionsevne, medens de ubehandlede absorberer tydeligt.

A₃-receptorens variation.

Alle A₃-tilfælde er som omtalt sammenlignet med standard-A₂- og A₂B-blodlegemer. Desuden er alle nye A₃-tilfælde sammenlignet enten

med en standard A_3 eller med en A_3 , der i forvejen var sammenlignet med standardprøven. Som standardprøve har været anvendt blodlegemer fra 2 A_3 -personer ♂ W, familie 20, og ♂ F, familie 21. Sammenligning er foretaget ved kvalitativ agglutinationsundersøgelse paa plade i en række B-sera af forskellig styrke, ved iagttagen af tidspunktet for agglutinationens indtræden og den hastighed, hvormed agglutinationen er tiltaget i styrke, idet agglutinationsintensiteten er aflæst efter 2—5 og 10 min.s forløb. I flere tilfælde er endvidere foretaget absorptionsundersøgelse af den ukendte A_3 sammenlignet med standardprøven.

Den variation i A_3 -receptorens styrke, der herved har kunnet iagttages, har været ringe og maa anses for at være en fysiologisk variation. Absorptionsevnen svingede altid indenfor grænsen mellem A_2 - og A_2B -blodlegemernes absorption.

I familierne 6 og 13 var alle A_3 -medlemmers blodlegemer svagere agglutinerende og absorberende end standardblodlegemer. Reaktionen var imidlertid typiske for A_3 i alle sera og svingede i intensitet med seraenes styrke, ligesom ogsaa agglutinationen i anti-A-immunsera var karakteristisk svag. Muligvis drejer det sig her om familiære ejendommeligheder af mere subtil art.

Undersøgelser over A_3 -receptorens arvegang.

Til undersøgelse af arvegangen er foretaget undersøgelse af 6 af de paa Retsmedicinsk Institut bestemte personers familier og familierne til 21 af de paa Statens SerumInstitut bestemte A_3 -personer. De i 2 paternitetssager fundne A_3 -personers familier er ikke undersøgt paa grund af det sene tidspunkt for bestemmelsen af disse, idet større rejser rundt i landet var umuliggjort. I det ene A_3 -tilfælde blandt de omtalte 1000 typebestemmelser af hospitalspersonale paa Retsmedicinsk Institut kunde familieundersøgelse ikke foretages, idet der kun levede en broder, der kategorisk nægtede at lade sig typebestemme. Af de 2 af Statens SerumInstituts tilfælde, der ikke er undersøgt, tilhørte den ene en af de familier, der var offentliggjort af Friedenreich i 1936; den anden er ikke undersøgt paa grund af de indtrufne rejse vanskeligheder.

De undersøgte familier omfatter derfor 27 eller 26, idet nærmere undersøgelse viste, at 2 tilfælde hørte ind under samme familie.

Typebestemmelsen af familiemedlemmerne er foretaget paa forskellige rejser rundt i landet, idet kun 3 familiers medlemmer for størstedelen var boddende her i København. Blodprøverne til typebestemmelsen har alt overvejende været udtaget ved indstik i lobulus auriculæ og opsamlet i fysiologisk

saltvand tilsat 3,5 % natriumcitratopløsning. Enkelte prøver er udtaget ved venepunktur.

Undersøgelsen af prøverne er foretaget samme dag, som prøverne er udtaget, i enkelte tilfælde dog først den følgende dags morgen efter opbevaring i isskab. Bestemmelsen af type A_3 er sket i et udvalg af iso-B-sera og i et par anti-A-immunsera. Til sammenligning har været medbragt i koagel blod fra ♀ H. type A_2 , ♂ Kr. type A_2B og fra ♂ W. type A_3 eller ♂ F. type A_3 . Disse »standardblodprøvers« blodlegemer har erfaringsmæssigt uforandret kunnet bevare agglutiniteten i de 8 dage, som rejserne maksimalt har været, ved opbevaring af de koagulerede blodprøver i afkølede termoflasker.

Indenfor hver familie er foretaget absorptionsforsøg med enkelte A_3 -personers blodlegemer sammenlignet med standardblodprøverne, og endvidere er foretaget absorptionsforsøg med A_2 -blodlegemer fra flere personer indenfor familierne. Der er kun foretaget serumundersøgelser i enkelte A_3 -tilfælde, idet de paaviste A_3 -personer er opsoget igen, og ved at udtage en blodprøve fra øret i koagel har man kunnet fremskaffe et par draaber serum til undersøgelse overfor A_1 -, A_2 - og B-blodlegemer. A_1 - A_2 -bestemmelsen er foretaget henholdsvis med et iso-B-serum absorberet med A_2 -blodlegemer, og med et anti-O-holdigt okseserum absorberet med A_1B -blodlegemer, i overensstemmelse med den anvisning, der er angivet af *Friedenreich og Zacho* (35). Alle blodprøver er endvidere bestemt efter MN-systemet, dels af hensyn til en yderligere sikring af paterniteten i tvivlstilfælde, dels som en kontrol paa, at blodlegemerne ikke af en eller anden grund har været udsat for almindelig svækkelse.

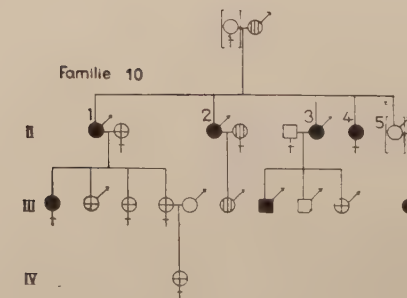
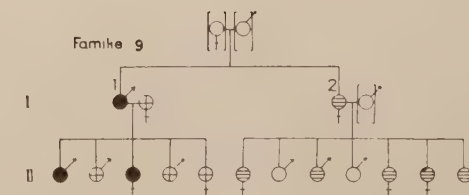
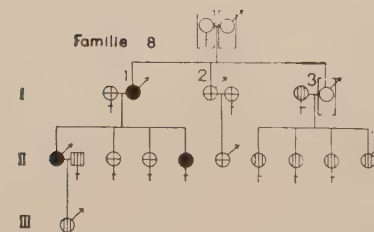
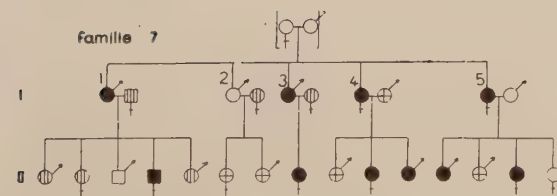
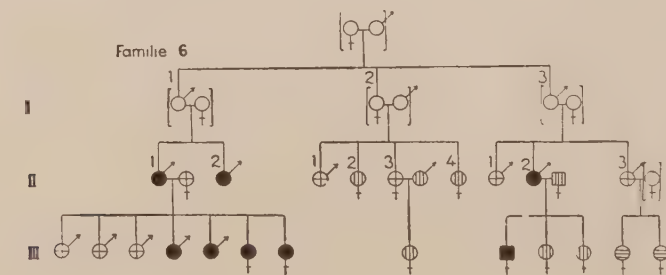
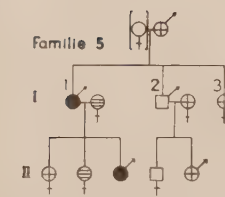
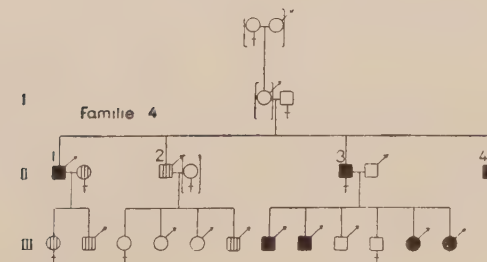
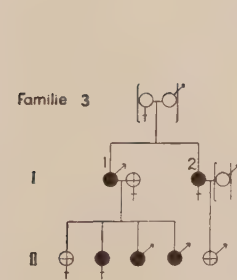
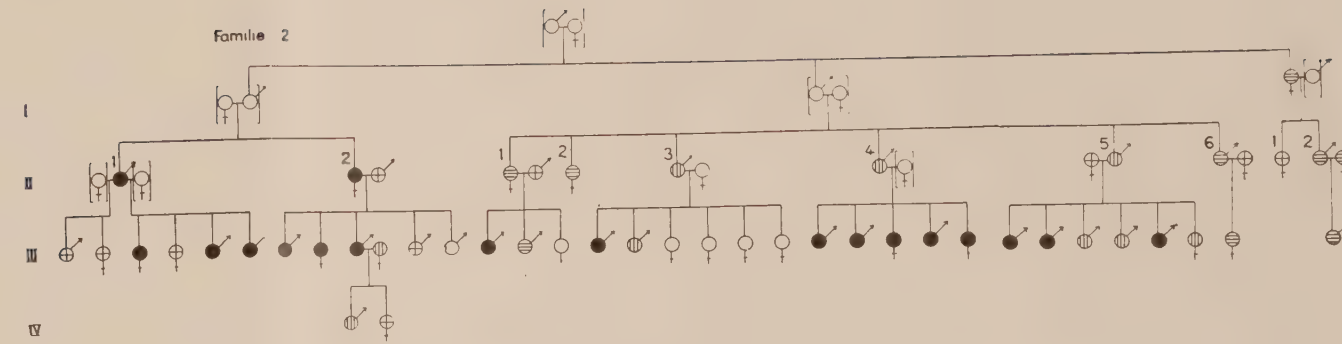
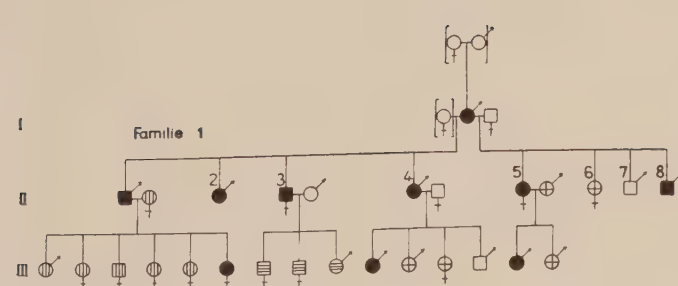
Blodtypefordelingen indenfor familierne fremgaar af stamtavlerne 1—26.

Familieundersøgelserne omfatter typebestemmelse af 726 personer, hvoraf 170 er A_3 og 33 A_3B .

I skema 20 er samlet antallet af de forskellige forældretypekombinationer, hvor enten en af forældrene er A_3 , eller hvor der er børn med A_3 -receptor, og begge forældre har kunnet typebestemmes. De omfatter 72 forældrepar med 239 børn, hvoraf 82 er A_3 og 14 A_3B .

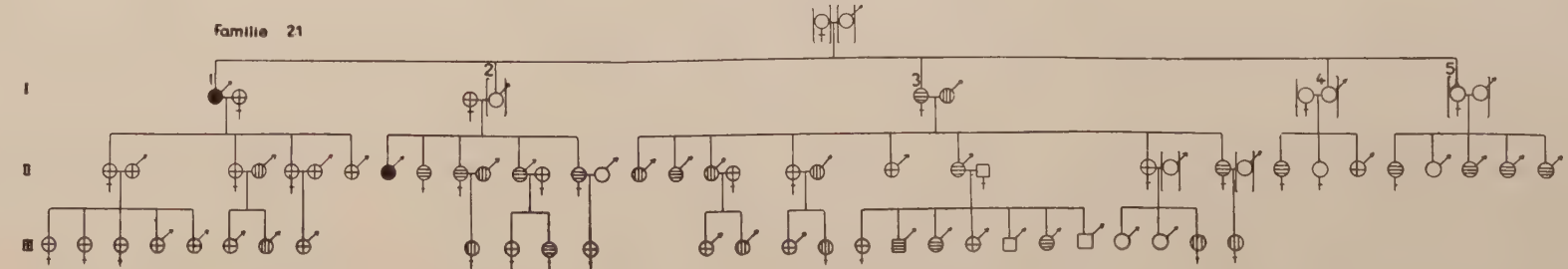
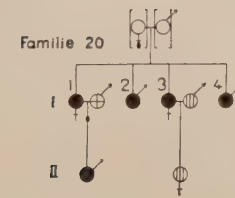
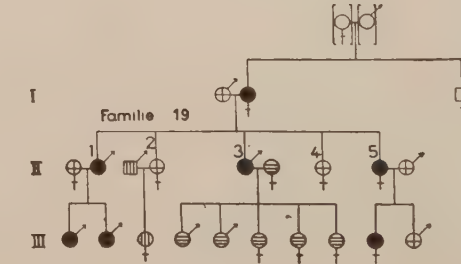
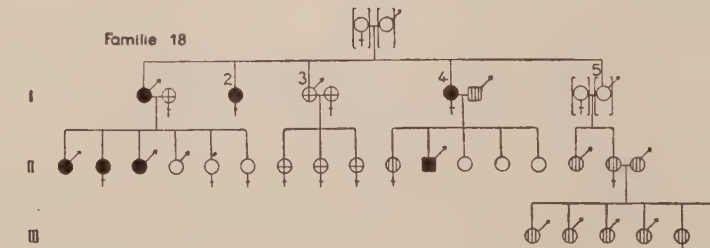
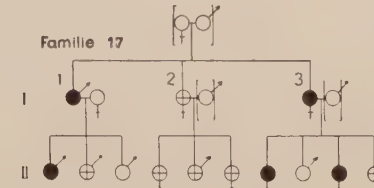
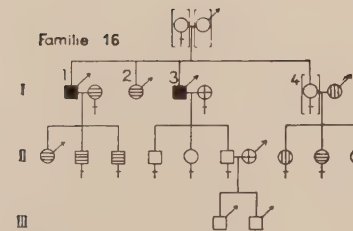
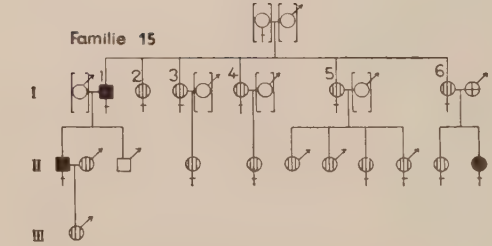
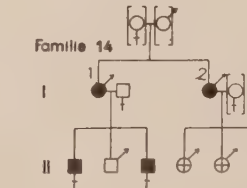
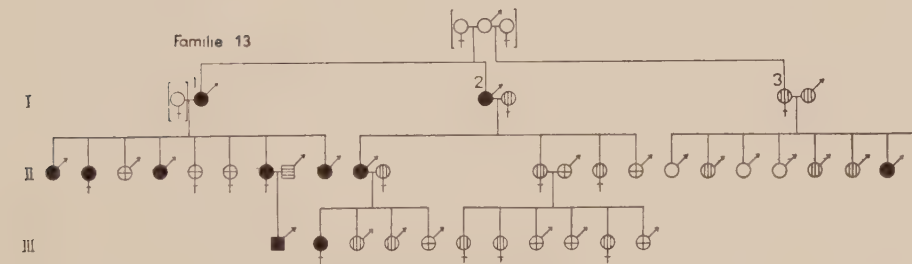
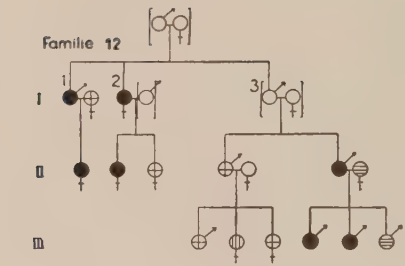
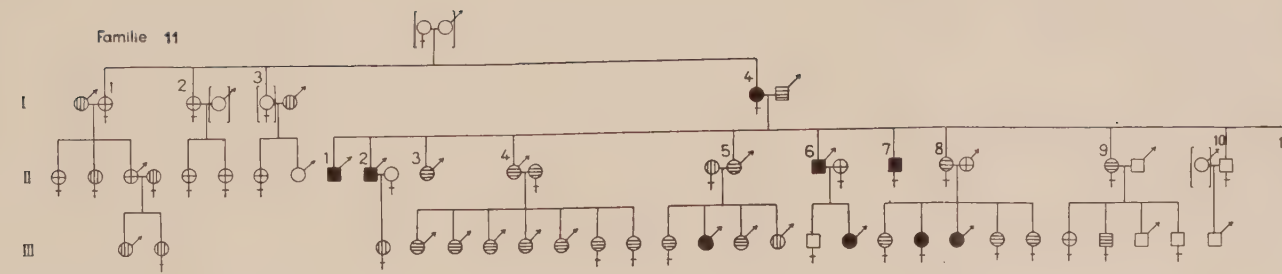
I skemaet er, mærket med *, indføjet tallene fra *Friedenreichs* offentliggjorte A_3 -materiale. Det omfatter 8 forældrepar med 50 børn, hvoraf 19 er A_3 og 2 A_3B . Af *Friedenreichs* 6 offentliggjorte A_3 -familier er udskudt de 2, familierne H og J, som senere omtales.

Det fremgaar af stamtavlerne og skema 20, at A_3 -typens arveforhold stemmer fuldstændig overens med de erfaringer, som *Friedenreich* har publiceret i 1936, og hvorefter A_3 -typen udvikles paa basis af et gen, sideordnet med de andre gener i ABO-systemet, et 3. allelomorf A-gen, der dominerer over O og domineres af A_1 og A_2 , paa samme maade som A_1 dominerer over A_2 . Det af *Friedenreich, Thomsen og Worsaae* opstillede 4-gensystem udvides herefter til et 5-gensystem omfattende 15 genotyper og 8 phænotyper.



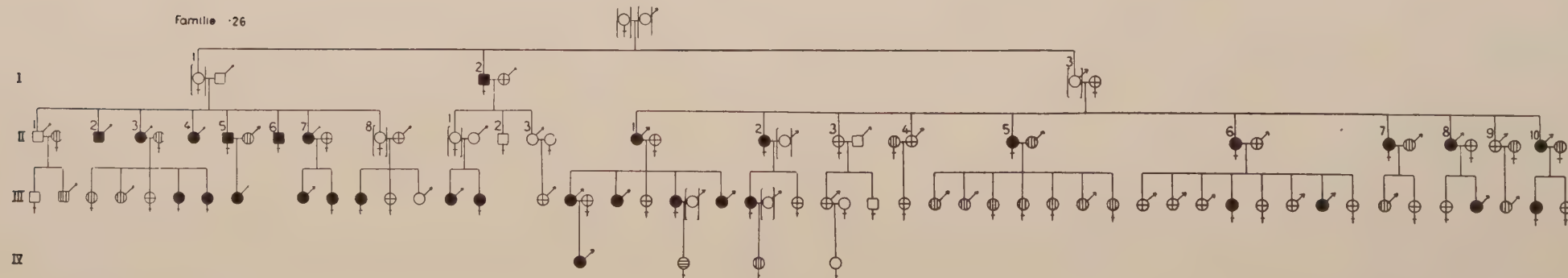
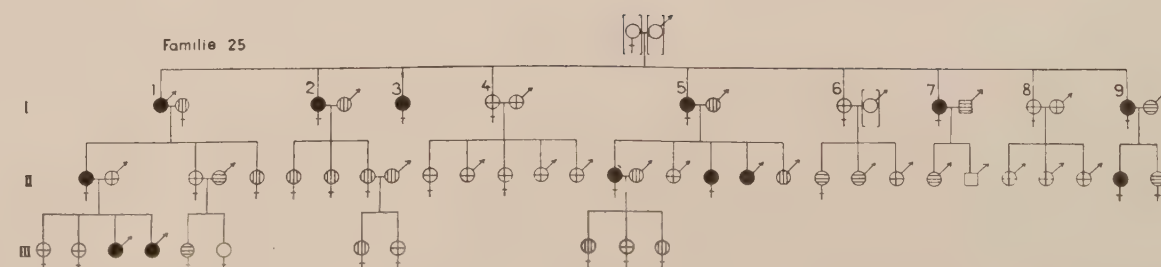
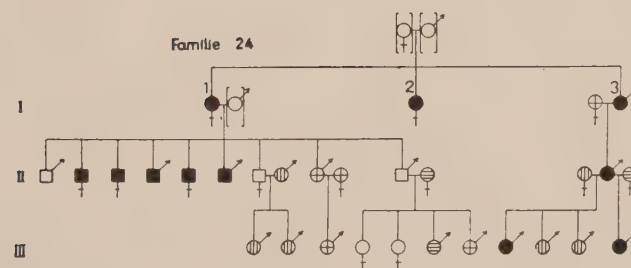
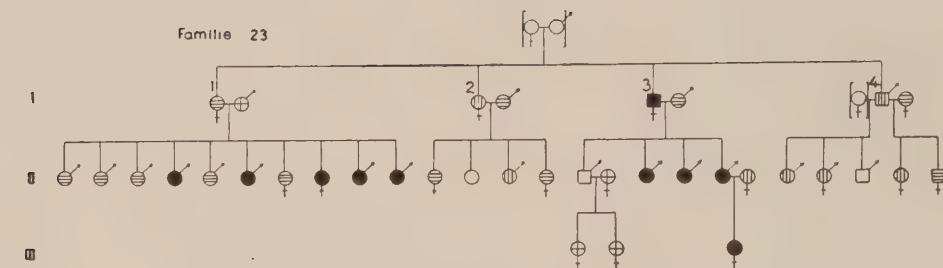
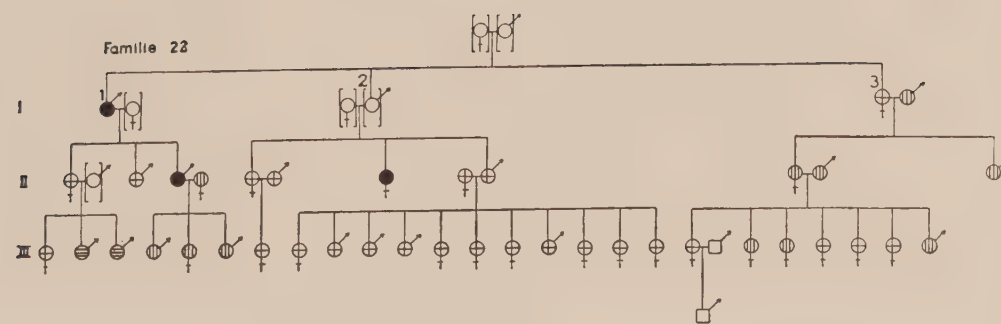
Signaturforklaring : $\oplus$ Type 0. $\ominus$ Type A₁. $\omin�$ Type A₂. $\bullet$ Type A₃. $\square$ Type B

$\boxplus$ --A₁B. $\boxminus$ --A₂B. $\blacksquare$ --A₃B. $\circ$ ikke undersøgt [O] død.



Signaturforklaring : $\oplus$ Type 0. $\ominus$ Type A₁. $\omin�$ Type A₂. $\bullet$ Type A₃. $\square$ Type B.

$\boxplus$ --A₁B. $\boxminus$ --A₂B. $\blacksquare$ --A₃B. $\circ$ ikke undersøgt $\square$ død.



Signaturforklaring: $\oplus$ Type 0. $\textcircled{+}$ Type A₁. $\ominus$ Type A₂. $\bullet$ Type A₃. $\square$ Type B.

▣ ---A₁B. ▤ ---A₂B. ■ ---A₃B ○ ikke undersøgt (○) død.

Forældre- kombina- tioner	Antal Ægte- skaber	Antal børn	Børnenes blodtype							
			A ₁	A ₂	A ₃	A ₁ B	A ₂ B	A ₃ B	O	B
A ₁ × A ₁	1 1*	5 6*	4 5*		1 1*					
A ₁ × A ₂	1	4	1	2	1					
A ₁ × A ₃	17 2*	50 6*	30 4*		11 2*				9	
A ₁ × A ₃ B	4 1*	10 9*	6 1*		2 3*	2 3*				2*
A ₁ × O	2 1*	8 4*	4 1*		4 3*					
A ₂ × A ₃	5	14		8	5				1	
A ₂ × A ₃ B	1	3		1			2			
A ₂ × O	3	17		9	8					
A ₃ × A ₁ B	4	11	7					3		1
A ₃ × A ₂ B	3	14		7				5		2
A ₃ × O	22 2*	74 20*			42 9*				32 11*	
A ₃ × B	4 1*	14 5*			2 1*			4 2*	4	4 2*
A ₃ B × O	4	9			4					5
A ₃ B × B	1	6			2			2		2
Tilsammen	72 8*	239 50*			82 19*			14 2*		

De med * mærkede tal er fra Friedenreichs A₃-materiale.

Skema 20.

I de hyppigst forekommende forældrekombinationer med de talrigeste børn er talforholdet mellem børnenes typer følgende, naar Friedenreichs materiale medtages:

Forældrekombination	Antal Børn	Antal børn af hver type
A ₃ × O	94	A ₃ : 51 O: 43
A ₁ × A ₃	56	A ₃ : 13 A ₁ : 34 O: 9
A ₂ × O	17	A ₂ : 9 A ₃ : 8
A ₁ × O	12	A ₁ : 5 A ₃ : 7

Disse talforhold stemmer ret nøje overens med fordelingen efter 5-genhypotesen, efter hvilken forholdet for første kombinations vedkommende skal være 1 : 1, for anden 1 : 2 : 1, d. v. s. dette forhold gælder kun, naar genotypen af A₁ er heterozygot A₁O, men da der er medtaget

kombinationer, hvor bornene udelukkende er A_1 , og A_1 -forældrenes genotype derfor i et vist antal tilfælde kan være A_1A_1 , maa forholdet, idet ca. $\frac{1}{7}$ af A_1 -typen er homozygot A_1A_1 , blive $1 : 2,7 : 1$. For tredje og fjerde kombinations vedkommende skal forholdet være $1 : 1$. Endvidere viser fordelingen af børnenes blodtyper overensstemmelse med hypotesen, ifølge hvilken A_1 og A_2 dominerer over A_3 , idet der i forældrekombinationen $O \times A_3$ ikke forekommer børn af type A_1 eller type A_2 , og i typekombinationerne $A_2 \times O$ og $A_1 \times O$ med A_3 -børn ikke forekommer børn af type O, hvilket sidste skyldes, at betingelserne for fremkomsten af A_3 i disse kombinationer jo efter teorien skal være, at A-forældrene har genotypen A_2A_3 , respektivt A_1A_3 , altsaa er homozygot med hensyn til A.

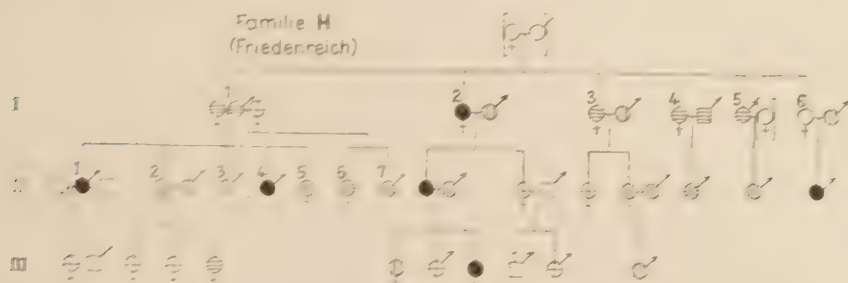
Blandt forældretypekombinationerne er særligt kombinationerne $A_3 \times A_2B$ og $A_3 \times A_1B$ af interesse, idet A_1 , A_2 og A_3 hos bornene efter hypotesen skal have »skiftet plads«, saaledes at der kun forekommer børn af type A_1 , resp. A_2 og A_3B (foruden B). Kombinationen $A_3 \times A_2B$ forekommer ialt 3 gange med 14 børn, hvoraf 7 er A_2 , 5 A_3B og 2 B, og kombinationen $A_3 \times A_1B$ forekommer 4 gange med ialt 11 børn, hvoraf 7 er A_1 , 3 A_3B og 1 B. A_1 - og A_2 -børnene af disse kombinationer kan enten have genotypen A_1A_3 eller A_1O , resp. A_2A_3 eller A_2O , og hvor endnu en generation har kunnet undersøges, er dette blevet bekræftet, idet A_3 - og O-børn ikke er fundet samtidig (se familie 11).

En særlig interessant blodtypekombination er fundet i familie 23. De 4 personer i 1. generation er typebestemt til A_2 , A_1 , A_3B og A_1B . Disse 4 typer kan kun være fremkommet ved en eneste kombination hos forældrene, nemlig $A_1A_3 \times A_2B$, og det er samtidig de 4 mulige kombinationer, der er opstaaet. Efter arvegangen skal genotypen hos disse A_1 - og A_2 -personer være henholdsvis A_1A_2 og A_2A_3 . Dette bekræftes ogsaa, idet A_2 -personen, gift med en person af type O, har 10 børn, hvoraf 5 er A_3 og 5 A_2 . A_1 -personen er gift med en person af type A_2 , og det kan derfor ikke vises, at genotypen er A_1A_2 , men paa den anden side er der ingen af de 3 børn, der er type O. Det kan endvidere bemærkes, at ingen af personerne i anden generation maa være af type O efter personerne i første generations genotyper, og dette bekræftes ogsaa ved familieundersøgelsen.

Et brud paa A_2 -receptorens arvegang.

Familien H. (Friedenreich).

Som allerede omtalt i indledningen forekommer i Friedenreichs A_2 -materiale et brud paa arvegangen, idet en mand, der efter familiens typefordeling skal være genotypisk A_2A_1 , har en søn, der er type O, hvad der efter allelteorien er umuligt. Moderen er A_1 . Efter MN-systemet er der intet til hinder for mandens faderskab.



Signaturforklaring: $\bigcirc$ Type O, $\bullet$ Type A_1 , $\ominus$ Type A_2 , $\blacksquare$ Type A_3 , $\square$ Type B

--- A_1B , --- A_2B , --- A_3B , $\bigcirc$ Ikke undersøgt [O] død

Som anført af Friedenreich kan denne afvigelse naturligvis forklares ved en illegitimitet, men imidlertid findes ogsaa en anden ejendommelighed i familien, idet blodlegemer fra alle familiens medlemmer, der af Friedenreich er betegnet som type " A_1 ", ikke reagerer som typiske A_1 -blodlegemer, men foruden en normal reaktion i α_1 af samme styrke som standard- A_1 -blodlegemer giver en ringe reaktion med α_2 . Friedenreich opstiller til forklaring af " A_1 -blodlegemernes atypiske reaktion den hypotese, at A_1 - og A_2 -typerne i denne familie ikke beror paa allele gener, men skyldes et komplementært receptormodificerende, in casu afvækkende, gens indflydelse paa henholdsvis A_1 - og A_2 -genet, saaledes at A_1 = det modificerende gen phenotypisk præsenterer sig som overnævnte A_2 , og A_2 = det modificerende gen som A_1 . Herved forklares ogsaa brudet paa allelteorien, idet omtalte mand ikke er genotypisk A_2A_1 , men A_1O = det modificerende gen og derfor er i stand til med en kvinde af type A_1 (genotype A_2O) at faa saavel O- som A_1 - og A_2 -børn. Efter denne teori skal A_1 -typen altsaa kunne fremkaldes af et receptormodificerende gens indvirken paa det normale A_2 -anlæg.

Jeg har efterundersøgt en del af familiens medlemmer og fundet fuldstændig tilsvarende forhold, som de af Friedenreich anførte.

Familiens typefordeling fremgaar af stamtræet familien H. (Friedenreich).

Det omtalte brud er fader: »type A₂«, nr. 1, I. generation og søn: type O, nr. 3, II. generation. Det er som omtalt alle familiemedlemmer af type »A₂«, som viser det fra en normal A₂ afvigende forhold. Som eksempel skal anføres reaktionen i α_1 og α_2 af fader nr. 1, I. generation, og hans afkom af type »A₂«. (Skema 21).

Blodlegemer	Serum	
	α_1	α_2
Type »A ₂ « Nr. 1, I. generation	+	++
» » » 2, II. »	sp	++
» » » 5, II. »	±	++
» » » 6, II. »	+	++
» » » 7, II. »	sp	++
» » » 5, III. »	±	++
Standard A ₁ -blodl. (G.)	+++	0
Standard A ₂ -blodl. (H)	0	++

Skema 21.

Det fremgaar af skema 21, at α_1 -reaktionen er lidt varierende i styrke, medens α_2 -reaktionen er ensartet og af styrke som standard-A₂-blodlegemers. Det kan som fremhævet af Friedenreich ikke dreje sig om »intermediære former« (Landsteiner og Levine), hvor reaktionen saavel i α_1 - som i α_2 -serum er svagere end standardblodlegemernes.

Ved absorptionsundersøgelser absorberer familiens »A₂-ere« lidt kraftigere end standard-A₂-blodlegemer. Skema 22 viser resultatet af absorption af iso-B-serum E.A. med $\frac{1}{5}$ vol. blodlegemer af 5 af de i skema 21 medtagne »A₂-ere«, sammenlignet med A₂- og A₂B-blodlegemer. Endvidere er medtaget en A₃, nr. 1, II. generation.

Saavel absorptionsforholdet som reaktionen i α_1 og α_2 af disse »A₂-ere« svarer til, hvad jeg har iagttaget ved de før omtalte 6 personer, hvis genotype var A₂A₃. Det kan imidlertid ikke her dreje sig om genotypen A₂A₃, idet flere »A₂-ere« i II. og III. generation ikke kan være homozygote med hensyn til A.

♂ nr. 3, II. generation er typisk type O. Der er ingen paaviselig A-receptor i blodlegemerne ved agglutinations- og absorptionsundersøgelse. Blodlegemerne giver kraftig reaktion med anti-O-holdigt serum, og serum agglutinerer maksimalt A- og B-testblodlegemer.

Ved undersøgelse af blodlegemer fra et par A₃-personer i familien paavises alle de for type A₃ karakteristiske reaktioner og kvantitativt

Serum udtitreret for A₁-blodlegemer

Serum	E.A.	abs. m.	1/5 vol.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
			A ₃ -bl. nr. 1, II. gen.	++	+(+)	+(+)	±	sp	0	
»	»	»	m. 1/5 vol.							
			»A ₂ «-bl. nr. 2, II. gen.	+(+)	+	±	0			
»	»	»	m. 1/5 vol.							
			»A ₂ «-bl. nr. 5, II. gen.	+(+)	±	sp	0			
»	»	»	m. 1/5 vol.							
			»A ₂ «-bl. nr. 1, I. gen.	+	+	±	0			
»	»	»	m. 1/5 vol.							
			»A ₂ «-bl. nr. 6, II. gen.	±	±	0				
»	»	»	m. 1/5 vol.							
			»A ₂ «-bl. nr. 7, II gen.	+(+)	+	±	0			
»	»	»	m. 1/5 vol.							
			A ₂ -bl. (H.)	++	+(+)	+	±	0		
»	»	»	m. 1/5 vol.							
			A ₂ B-bl. (Kr.)	+++	++	++	+(+) +	sp	0	
»	»	»	uabs.	+++	+++	++	++	+(+) ±	±	±

Skema 22.

af styrke som standard-A₃-blodlegemer. Absorptionsevnen ligger som vist i skema mellem A₂- og A₂B-blodlegemernes.

Friedenreichs antagelse til forklaring af den iagttagne uregelmæssighed i familien H forekommer mig at være rimelig, fordi baade bruddet paa allelteorien og de atypiske A₂-reaktioner derved forklares. At forklare bruddet ved en illegitimitet taler en udpræget lighed mellem fader og søn imod.

Typeejendommelighederne i familien H maa betragtes som et enkeltstaaende fænomen, idet de foran beskrevne 26 A₃-familier viser, at A₃-typen normalt udvikles paa basis af et 3. allelomorf A-gen.

Komplementære geners indvirken paa blodtypeomraadet er et ikke ukendt fænomen, idet hele »udskiller—ikke-udskiller«-teorien er et eksempel paa modificerende gener. Endvidere vil i kapitel 7 blive omtalt en blodtype A_x, hvor antagelsen af komplementære geners indvirken paa det alkoholopløselige antigensystem kan forklare de iagttagne serologiske forhold.

Friedenreich har desuden i en familie paavist en svag N-receptor (endnu ikke offentliggjort), der er serologisk uadskillelig fra N_2 (Crome (7), Friedenreich (22, 23)), og hvor arvegangen ikke kan forklares ved antagelsen af et allelgen, saaledes som tilfældet er med N_2 .

Bestemmelse af A-antigenmængden i spyt fra A_1 -, A_2 - og A_3 -personer.

1. Tidligere undersøgelser over A-antigenmængden i spyt.

Typeegenskaben er ikke alene knyttet til blodlegemerne, ogsaa organer, se- og ekskreter viser indhold af typeantigener, paaviselig ved agglutinations-, hæmolysehæmnings- og komplementbindingsforsøg. Af sekreter er spyt hyppigst anvendt til paavisning af typeantigenet, efter at Yamakami (124) i 1926 paaviste A-antigen bl. a. i sit eget spyt. Spyt er endvidere et af de sekreter, der sammen med ventrikelsekret, galde og sperma viser størst indhold af typeantigen (*Putkonen* (82), *G. Hartmann* (43)), medens taarer, urin, cerebrospinalvædske og mælk samt endvidere serum kun har et ringe indhold. Det er imidlertid ikke altid muligt at paavise det til blodtypen svarende antigen i spyt og andre sekreter (*Brahn og Schiff* (4), *Lehrs* (69), *Putkonen* (82), *Sasaki* (84), *Schiff og Sasaki* (93, 94)). *Putkonen* (82) finder saaledes, at kun 87 % ved systematiske undersøgelser viser antigenindhold i spyt, svarende til blodtypen. Til forklaring af dette forhold opstillede *Schiff og Sasaki* (93) i 1932 begrebet »udskiller—ikke-udskiller« og viste ved familieundersøgelser omfattende 68 familier, 215 børn og 72 tvillingepar, at egenskaben »udskiller« beror paa et enkelt gen, kaldet »S«, der dominerer over genet for »ikke-udskiller«, »s«, d. v. s. Muligheden for antigenpaavisningen i spyt afhænger af et genpar, der uafhængig af blodtypegenerne bevirker udskillelse—ikke-udskillelse af typeantigenet, uafhængig af om det drejer sig om A-, B- eller O-egenskaben. *Morzycki* (74) bekræftede ved undersøgelse af 44 familier omfattende 202 personer den af *Schiff og Sasaki* opstillede arvehypotese. Saavel *Morzycki* som *Schiff og Sasaki* fandt udskillerhyppigheden til ca. 70 %, medens *Putkonen* fandt den til 87 %. *Schiff* (86) viste, at der i organerne eksisterer saavel et vand- som et alkoholoploseligt antigen, og at der i blodlegemer kun kan paavises det alkoholoploselige og i se- og ekskreter det vandoploselige. *Schiff* tænkte sig udskillereregenskaben, hvad der ligger i ordet, som en ekskretion, idet det alkoholoploselige blodlegemeantigen fysiologisk blev nedbrudt til det vandoploselige og udskilt som saadant.

Til forklaring af ikke-udskillerfænomenet antog Schiff en barrière i se- og ekskretionsorganerne. Ved en kritisk gennemgang af Schiffs teori paaviste *Friedenreich* (27), *Friedenreich* og *Hartmann* (30), at de fysiologiske forhold vanskeligt var forenelige med en ren udskillelse, idet urin som et rent ekskretionsprodukt kun indeholdt meget ringe mængder antigen, medens der i fordøjelseskana­lens sekreter kunde paavises meget store antigenmængder. Endvidere var forskellen i antigenmængde i mavesekret og blodserum saa stor, at ved en beregning af den mængde, der tilførtes maveslimhinden med blodet i en tidsenhed, viste det sig, at dette ikke nær kunde give de mængder, der findes i mavesekret. *Friedenreich* opstillede derfor en anden hypotese, idet han antog, at mangelen paa antigen i sekreter fra ikke-udskiller er en indikator for mangelen paa antigen i de tilsvarende organer. Udskillergen­et maa antages at være et komplementært gen, hvis tilstedeværelse er nødvendig for udvikling af typeantigenet i kirtlerne, paa tilsvarende maade som man vil tænke sig, at blodtypegenerne ved deres paavirkning af stamceller i knoglemarven bevirker antigenopbygning i blodlegemerne.

Hartmann (42) opstillede en modifikation af Schiffs ekskretionsteori, idet hun antog, at udskillerfænomenet trods alt beroede paa en ekskretion, idet et enzym i kirtlerne, betinget af den homozygote tilstedeværelse af genet s, skulde være i stand til at nedbryde det vandopløselige antigen til serologisk upaaviselige substanser, medens udskillere ikke eller kun i ringe grad indeholder et saadant enzym. De seneste undersøgelser af *Hartmann* (43) har bekræftet *Friedenreichs* hypotese, idet hun for det første ved undersøgelse af kirtelorganer med henblik paa et enzym hos ikke-udskillere finder, at der i alle organer og væv findes et antigen­nedbrydende ferment, men uden relation til ikke-udskillerfænomenet, og for det andet finder, at organerne indeholder saavel vand- som alkoholopløseligt antigen; men disse antigener forholder sig paa forskellig vis, idet det vandopløselige antigen i organerne svinger med udskiller—ikke-udskillerfænomenet, saaledes at der hos udskillere paavises rigeligt antigen, medens der hos ikke-udskillere paavises betydeligt mindre, omkring $\frac{1}{8}$. Endvidere varierer indholdet af vandopløseligt antigen i de forskellige organer, idet de største mængder forekommer i spytkirtler og i den øverste del af fordøjelseskana­lens slimhinder, hvorimod et organ som nyren kun indeholder ringe mængde. Det alkoholopløselige antigen forekommer derimod mere jævnt udbredt i organerne og uden forskel i mængde hos udskillere og ikke-udskillere.

Det vand- og alkoholopløselige antigen tilhører saaledes 2 systemer adskillelig ved deres fordeling i organerne og opløselighedsforhold, og

endvidere ved at det vandopløselige antigensystem er betinget af et komplementært gen (S) foruden det »egentlige« typebestemmende gen (A, B, O).

Et forhold, der yderligere taler mod en ekskretionsteori, er, som vist af *Friedenreich m. fl.* (31), at antigenet i spyt forholder sig forskelligt fra blodlegemeantigenet og antigenet i ventrikelsekret og sperma, idet spyt i modsætning til de andre ingen agglutinationshæmning bevirker i anti-A-immunsera. *Dahr og Lindau* (14), *Kauerz* (55) har har endvidere vist, at B-antigen i spyt i flere tilfælde adskiller sig fra blodlegemeantigenet i indhold af B-partialreceptorer B₁, B₂ og B₃ (*Friedenreich og With* (33)).

Forholdet mellem antigenmængden i spyt fra A₁-A₂-personer er ikke undersøgt i større udstrækning. *Sasaki* (84) finder i overensstemmelse med *Schiff og Akune* (90), at A₁-spyt virker stærkere hæmmende paa iso-agglutinationen end A₂-spyt. *G. Hartmann* (44) angiver ligeledes efter undersøgelse af spyt fra 158 A₁- og 23 A₂-personer, at hæmningen af A₂-spyt er svagere end A₁-spyt. I urin, serum og ekstrakt af tumorer fra A₁-, A₂-, A₁B- og A₂B-personer angiver *Thomsen* (107) en tydelig svagere hæmning af sekret og ekstrakt fra A₂- og særlig A₂B-personer end fra A₁-personer, og *Therkelsen* (101) finder et tilsvarende forhold ved bestemmelse af antigenmængden i sperma fra A₁- og A₂-personer.

Holzer (53) og *Dahrs* (12) angivelser af, at antigenmængden i spyt er underkastet saa store variationer, at det i flere tilfælde ved en enkelt undersøgelse ikke er muligt at bestemme, hvorvidt en person er udskiller eller ikke-udskiller, bekræftes ikke af *G. Hartmann* (44), der ved undersøgelse af spyt fra 263 voksne personer finder et tydeligt interval mellem »udskiller« og »ikke-udskiller« uden mellemformer, og ved undersøgelse af 5 personer gennem en periode af 5 aar og af 2 personer talrige gange i et døgn findes ikke større svingninger, end at disse er uden betydning for adskillelsen. *Hartmann* gør opmærksom paa, at den af *Holzer* angivne teknik er meget usikker, og at *Dahrs* resultater muligvis skyldes, at han anvender et højereliggende O-punkt, hvorved intervallet mellem udskiller og ikke-udskiller nedsættes saa meget, at svingningerne i antigenmængden kan bevirke, at personerne snart bestemmes som »udskiller«, snart som »ikke-udskiller«.

2. Egne undersøgelser.

Til paavisning af et eventuelt svagere antigenindhold i spyt fra A₃-, end fra A₁- og A₂-personer er undersøgt spyt fra 72 A₁-, 53 A₂- og 27 A₃-personer. Undersøgelsen er sket ved agglutinationshæmning med samme teknik som anvendt af G. Hartmann (43). I en række dværg-reagensglas udmaales 0,1 ccm spyt i følgende koncentrationer: $\frac{1}{1}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$ o. s. v. Til hvert glas sættes 0,1 ccm anti-A-isoserum, saaledes fortyndet, at det med A₁-blodlegemer giver netop maksimal agglutination. Herved opnaas, at det ved fortyndingen med lige dele antigenopløsning agglutinerer med styrken+++ . Denne indstilling af serumstyrken bevirker, at selv smaa antigenmængder, der kun giver en aftagen i agglutinationsstyrken, erkendes. Blandingen antigen-antistof henstaar 1 time. Derefter tilsættes 1 draabe 5 % blodlegemesuspension, og aflæsningen foretages 3 timer senere med det blotte øje. A-antigenet i spyttet binder antistoffet i serum og bevirker en manglende agglutination. Det antal

Antal undersøgte spytprøver fra personer af nedennævnte typer:						
Agglutinations- hæmningstiter	n	A ₁	A ₂	A ₂ B	A ₃	A ₃ B
	0	17	7	4	5	0
	1	8	4	1	1	0
	2	0	1	1	0	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	1	0
	5	0	0	0	1	1
	6	0	6	1	4	0
	7	2	11	0	7	1
	8	9	10	0	2	0
	9	6	5	1	2	0
	10	6	2	0	2	0
	11	5	4	0	0	0
	12	2	0	0	0	0
	13	7	3	0	0	0
	14	3	0	0	0	0
	15	3	0	0	0	0
	16	2	0	0	0	0
	17	2	0	0	0	0
	18	0	0	0	0	0

Skema 23.

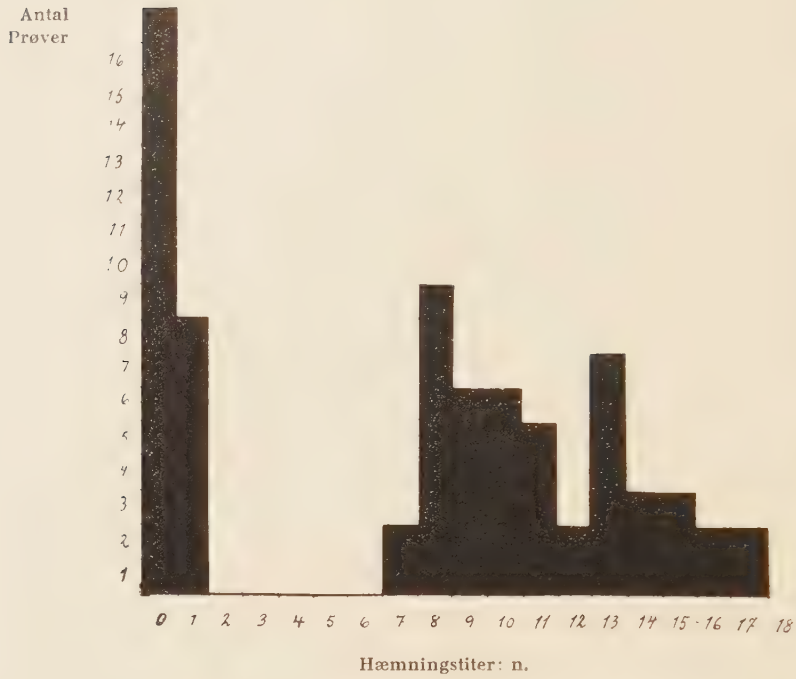


Fig. 3. Agglutinationshæmningen af spyt fra 72 A₁-personer.



Fig. 4. Agglutinationshæmningen af spyt fra 53 A₂-personer.

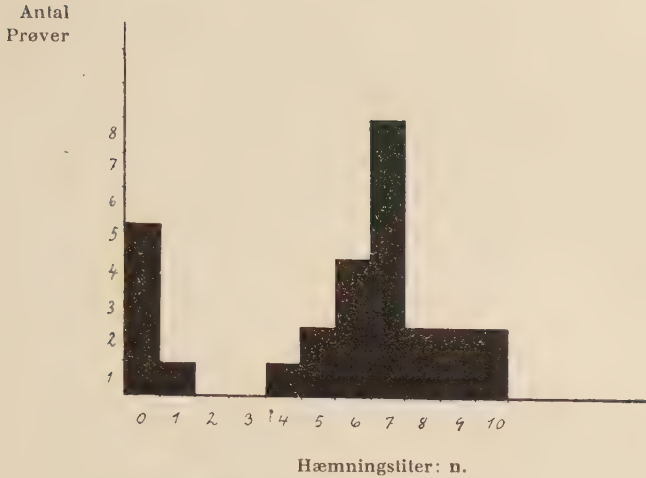


Fig. 5. Agglutinationshæmningen af spyt fra 25 A₃- og 2 A₃B-personer.

glas, hvori der ingen agglutination fremkommer, bliver et udtryk for antigenmængden i spyttet. Efter tilsætning af serum er spytkoncentrationerne i glassene $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$ o. s. v., eller $\frac{1}{2^1}$, $\frac{1}{2^2}$, $\frac{1}{2^3}$ o. s. v. indtil $\frac{1}{2^n}$. n, der ogsaa angiver glassenes antal, anvendes i det følgende som udtryk for antigenkoncentrationen. I hver forsøgsrække medtages en spytprøve fra ♀ L, type A₁, hvis antigenindhold i spyt i en aarrække har vist sig at være meget konstant, og denne konstante hæmning er en garanti for stadig at arbejde under de samme forsøgsbetingelser.

Alle spytprøver er kort efter udtagelsen kogt i 20 min. for at hindre den spontane nedbrydning af typeantigenet, som efter *Schiff* og medarbejdere (90, 91) skyldes et enzym, produceret af et kirtelorgan, medens andre mener, at nedbrydningen skyldes bakterielle enzymer (*Witebsky og Satoh* (121), *Sievers* (96, 97)). Efter de seneste undersøgelser af *G. Hartmann* (43) findes den spontane destruktion af typeantigenet at være overvejende bakterielt betinget.

Antigenkoncentrationerne fundet ved agglutinationshæmningsforsøg med spyt fra A₁-, A₂-, A₂B-, A₃- og A₃B-personer er angivet i skema 23.

Fordelingen af A₁-, A₂- og A₃-spytprøvernes antigenindhold er endvidere sat op i diagrammer (fig. 3, 4 og 5).

Spyt fra saavel A₁-, A₂- som A₃-personer viser et antigenindhold, der klart fordeler sig i 2 grupper, »udskiller« og »ikke-udskiller«, med et tydeligt interval mellem de 2 grupper. I ikke-udskillergruppen paavises, som ogsaa angivet af *G. Hartmann* (43, 44), i flere tilfælde et lille anti-

genindhold. Gennemsnitlig viser A_1 -spyt et større antigenindhold end A_2 , og A_2 atter et større antigenindhold end A_3 . Paa diagrammerne ses en forskydning af udskillergruppen mod venstre fra A_1 over A_2 til A_3 , hvorved intervallet mellem udskiller- og ikke-udskillergruppen aftager, saaledes at der antydes en tendens til sammensmeltning af de 2 grupper ved svagere A-typer, et forhold der kan jævnføres med Hartmanns iagttagelser ved bestemmelse af det vandopløselige antigen i organer, idet det her viste sig, at jo lavere antigenindhold organerne havde, jo vanskeligere var det at adskille udskiller- og ikke-udskillergruppen, idet de 2 grupper greb ind over hinanden.

De enkelte A_2B -spytprøver, der er undersøgt, kan intet oplyse om en fortsat tendens i den retning; men det bekræftes senere ved undersøgelse af antigenmængden i spyt fra personer af type A_4 og A_5 (se kap. II og III).

Ikke-udskilleregenskaben udgør for A_1 -typens vedkommende 35 %, for A_2 23 % og for A_3 24 %, hvilket stemmer ret nøje overens med de tidligere iagttagne talforhold, herunder ogsaa de af G. Hartmann fundne, hvor udskiller—ikke-udskillergruppens procentvise fordeling var 74 % —26 %.

En statistisk bearbejdelse af de fundne værdier for antigenmængden i spyt fra A_1 -, A_2 - og A_3 -personer, der er udskillere, viser følgende, idet udregningerne er foretaget ud fra den forudsætning, at de fundne titer-værdier for antigenmængden følger den eksponentielle fordelingslov:

I. Antal spytprøver fra personer af type A_1	47	
Middeltiteren (eksponentiel skala)	11,1	
Standardafvigelsen	2,84	
Usikkerheden paa middeltiteren	2,84	
	$\sqrt{47}$	= 0,41

II. Antal spytprøver fra personer af type A_2	41	
Middeltiteren (eksponentiel skala)	8,32	
Standardafvigelsen	1,97	
Usikkerheden paa middeltiteren	1,97	
	$\sqrt{41}$	= 0,37

Differencen i middeltiter for A_1 og A_2 er $11,1 \div 8,32 = 2,8$.

Middelubestemtheden paa differencen er

$$\mu(A_1 A_2) = \sqrt{0,41^2 + 0,37^2} = 0,554.$$

Den fundne titerforskel er $\frac{2,8}{0,55} = 5,1$ gange saa stor som middelubestemtheden paa differencen, d. v. s. den fundne forskel i antigen-

mængde i spyt fra A_1 - og A_2 -personer er med langt overvejende sandsynlighed en reel forskel.

III. Antal spytpøver fra personer af type A_3	19
Middeltiteren (eksponentiel skala)	7,15
Standardafvigelsen	1,57
Usikkerheden paa middeltiteren	$\frac{1,57}{\sqrt{19}} = 0,36$

Differencen i middeltiter mellem A_2 og A_3 er $8,32 \div 7,15 = 1,17$.

Middelubestemtheden paa differencen er

$$\mu(A_2-A_3) = \sqrt{0,37^2 + 0,36^2} = 0,516.$$

Den fundne titerforskel er $\frac{1,17}{0,52} = 2,25$ gange større end middelubestemtheden paa differencen, d. v. s. den fundne forskel i antigenmængde

i spyt fra A_2 - og A_3 -personer kan med en rimelig sandsynlighed anses for reel.

Den iagttagne aftagen i antigenindhold i spyt fra personer af type A_1 , A_2 og A_3 maa saaledes anses for at være til stede.

KAPITEL II

UNDERSØGELSER OVER A₄-RECEPTOREN

A₄-receptorens agglutinations- og absorptionsforhold.

En endnu svagere absorberende A-receptor end A₃ har jeg paavist i 2 tilfælde; det ene paa Statens Seruminstitut blandt de omtalte 52000 typebestemmelser; det andet paa Retsmedicinsk Institut i paternitetssag 163/39, hvor vedkommende var udlagt som barnefader tillige med en anden, hvis type var A₁. Barnet var A₁ og moderen A₁.

Ved undersøgelse af de 2 personers familier fandtes flere medlemmer, hvis A-type var af tilsvarende styrke, og ingen, der kunde betragtes som overgangsformer mellem denne og A₂ eller A₃. Den familiære optræden af typen med konstant receptorstyrke taler for en selvstændig type beroende paa et selvstændigt gen, der efter familieundersøgelserne maa betragtes som allelt med de øvrige A-gener. Typen, som i det følgende vil blive betegnet A₄, frembyder nedennævnte serologiske karakteristika, der er iagttaget ved undersøgelse af ialt 10 personer af denne type.

A₄ er først og fremmest karakteriseret ved en svag agglutination i iso-B-sera, en agglutination, der er svagere end A₂B og som i ingen af de undersøgte sera, der omfatter samtlige, hvori A₃ er undersøgt, frembyder det for A₃-blodlegemerne karakteristiske agglutinationsbillede. I skema 24 er anført agglutinationsstyrken af A₂₇, A₂B- og A₃₇-blodlegemer samt blodlegemerne fra 4 A₄-personer fra samme familie i 5 iso-B-sera og 2 anti-A-immunsera.

Det fremgaar af skema 24, at det tidligere omtalte ejendommelige forhold i agglutinationsstyrken mellem A₃ og A₂B paa tilsvarende maade gør sig gældende mellem A₃ og A₁, d. v. s. i de stærke sera agglutinerer A₁ tilsyneladende kraftigere end A₃, medens A₃ i det svage serum stadig agglutinerer, og A₁ overhovedet ikke. I immunsera er forholdet mellem agglutinationsstyrken ligesom i isosera, blot er forskellen mere udtalt, idet A₃ karakteristisk kun agglutineres meget svagt, medens A₄ agglu-

Blodl.	Iso-B-sera				Immunsera		
	J.	U.	Johs.	E. A.	M.	K. 19	G. 1
A ₂ (H.)	++++	++++	++++	+++	++	++++	++++
A ₂ B (Kr.) "	++++	++++	++(+)	+	sp	++++	++++
A ₃ (W.)	[+(+)]	[+(+)]	[+]	[±]	[±]	[±]	[±]
A ₄ (Else)	++++	+++	++	0	sp	++++	+++
A ₄ (Knud)	++++	+++	++	0	sp	++++	+++
A ₄ (Sigfred)	++++	+++	++	0	sp	++++	+++
A ₄ (Harald)	++++	+++	++	0	sp	++++	+++

Skema 24.

tineres maksimalt. A₄ følger saaledes A₂B med hensyn til agglutinationsintensitet i de forskellige sera, ligger blot ca. + lavere, og adskillelsen mellem A₂ og A₄ er derfor ved den kvalitative agglutinationsundersøgelse lettest i de svagere iso-B-sera, hvor forskellen i agglutinationsstyrke er iøjnefaldende, hvorimod den udviskes i de stærke iso-B-sera og i anti-A-immunseraene. Den store forskel i agglutinationen af A₃ og A₄ i anti-A-immunsera er paavist i samtlige immunsera, hvori A₃, som tidligere omtalt, er undersøgt, ialt ca. 30 sera. Dertil kommer immunseraene fremstillet ved immunisering med A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer (se kap. IV).

Som foran omtalt skyldes A₃-blodlegemernes ejendommelige agglutination, at blodlegemerne er udstyret med forskelligt stærke receptorer, der lader sig adskille i oprystningsforsøg.

Foretages oprystningsforsøg med A₄ i forskellige sera, hvoraf flere agglutinerer saa svagt, at der forekommer dels agglutinerede, dels uagglutinerede blodlegemer, viser de oprystede blodlegemer den samme agglutinationsintensitet og -hastighed som »ubehandlede« A₄-blodlegemer. Endvidere viser de oprystede blodlegemer samme absorptionsevne som de »ubehandlede«.

Ved en kvantitativ agglutinationsundersøgelse viser A₄ sig at ligge ca. 3 trin under A₂, som vist i skema 25.

Den kvantitative agglutinationsundersøgelse er foretaget i flere af de tidligere omtalte udvalgte iso-B-sera. Det har herved vist sig, at titerforskellen mellem A₂ og A₄ har ligget meget konstant. En tilsvarende variation i titerforskellene, som Friedenreich har vist gør sig gældende mellem A₁ og A₂ i forskellige B-sera, er ikke iagttaget mellem A₂ og A₄, hvad der tyder paa, at A₄ viser en konstant kvantitativ svagere affinitet end A₂ til samtlige fraktioner af α .

B-serum V.

Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
A ₂ (H.)	++++	++++	+++	+++	++	+	±	0
A ₂ B (Kr.)	++++	+++	++	+(+)	±	0		
A ₃ (W.)	[+(+)]	[+]	[+]	[±]	[+]	sp	0	
A ₄ (Else)	+++	++	+(+)	±	0			
A ₄ (Knud)	+++	++	+(+)	±	0			

Skema 25.

Den i agglutinationsundersøgelse paaviselige svagere receptorstyrke af A₄ end af A₂B kommer ogsaa til udtryk ved absorptionsundersøgelse. Skema 26 viser absorptionen af A₄, sammenlignet med A₂ og A₂B i B-serum Johs. Absorptionen er foretaget med $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{5}$ og $\frac{1}{15}$ vol. blodlegemer.

Serum udtitreret for A₂-blodlegemer

		1 1	1 2	1 4	1 8	1 16	1 32	1 64
B-serum Johs. uabs.		++++	+++	++	+(+)	+	±	0
»	abs. m. 1/3 vol. A ₂ -blodl. (H.)	±	0					
»	» » » » A ₂ B-blodl. (Kr.)	+(+)	+	±	0			
»	» » » » A ₄ -blodl. (Knud)	++	+(+)	+	±	0		
»	» » 1/5 vol. A ₂ -blodl.	+	±	0				
»	» » » » A ₂ B-blodl.	+++	+(+)	+	±	0		
»	» » » » A ₄ blodl.	+++	++	+(+)	±	±	0	
»	» » 1/15 vol. A ₂ -blodl.	+(+)	+	±	sp	0		
»	» » » » A ₂ B-blodl.	+++	++	++	±	±	0	
»	» » » » A ₄ -blodl.	+++	+++	++	+	±	0	

Skema 26.

Absorptionsundersøgelsen viser, at A₄ absorberer lidt svagere end A₂B.

Ved en sammenligning af A₃- og A₄-blodlegemernes agglutinationsstyrke i iso-B-sera forekommer det paradoksalt, at A₃-blodlegemerne absorberer kraftigere end A₂B; men naar man erindrer, at A₃ er en blanding af kraftigere og svagere receptorudstyrede A-blodlegemer, er de paaviste forhold i absorptionsevne mellem A₃ og A₄ ikke mere end venteligt.

I enkelte tilfælde er de absorberede B-sera udtitreret for saavel A_2 - som A_4 -blodlegemer. Skema 27 viser et eksempel herpaa:

		blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
B-serum Johs. uabs.	{	A_2	++++	+++	+(+)	+	±	0
		A_4	++	+	±	0		
B-serum Johs. abs. m. 1/5 vol. A_2 -blodl. (H.)	{	A_2	±	0				
		A_4	0	0				
B-serum Johs. abs. m. 1/5 vol. A_2 B-blodl. (Kr.)	{	A_2	++	+(+)	±	0		
		A_4	±	0				
B-serum Johs. abs. m. 1/5 vol. A_4 -blodl. (Knud)	{	A_2	++	++	+	±	0	
		A_4	±	±	0			

Skema 27.

Det fremgaar heraf, at der ved absorptionen saavel med A_2 B som med A_4 ikke er sket nogen elektiv forskydning i titerforskellen mellem A_2 og A_4 , idet denne holder sig paa det nærmeste konstant, og den svækkelse, der sker ved absorption af serum, svarer til en simpel fortynding, d. v. s., der paavises ikke en fraktion af anti-A, der i lighed med α_1 er mindre avid og derfor ligesom α_1 viser en forholdsvis elektiv affinitet til de kraftigere receptorudstyrede blodlegemer, in casu A_2 -blodlegemer.

A_4 -blodlegemernes agglutination i anti-O-holdigt okseserum.

Blodlegemerne fra de 10 A_4 -personer er undersøgt i anti-O-holdigt okseserum. Undersøgelsen er foretaget paa samme maade som med A_3 -blodlegemer paa plade med aflæsning efter 5 og 10 min. under iagttagelse af tidspunktet for agglutinationens indtræden og dens tiltagen i intensitet. I skema 28 er opført agglutinationsstyrkerne for de 10 A_4 , sammenlignet med standard- A_2 -blodlegemer. Agglutinationen er plade-reaktion aflæst efter 10 min. Det anvendte okseserum har, som det fremgaar, været meget svagt, men det har dog været muligt at vise, at A_4 agglutinerer gennemsnitlig kraftigere i anti-O end standard- A_2 -blodlegemer.

Anti-O-holdigt okseserum

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Blodl. fra 10 A ₁ -personer (nr. 1—10)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Standard-A ₂ -blodlegemer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Skema 28.

Den eneste, der viser en svagere reaktion end standard-A₂-blodlegemer, er nr. 10, der er et barn paa 2 aar. En blodprøve fra dette barn var til undersøgelse samtidig med blodprøve fra faderen, der ogsaa er A₄. Desværre var det kun lykkedes at faa meget lidt blod fra barnet, saa at der kun kunde gennemføres kvalitative agglutinationsundersøgelser i en række sera og ikke absorptionsforsøg. Det viste sig ved undersøgelsen, at barnets blodlegemer, sammenlignet med faderens, agglutinerede lidt svagere i alle iso-B- og anti-A-immunsera. Forskellen var som mellem styrkeangivelserne $+(+)$ og $+$. Den svagere agglutination i anti-O-serum skyldes derfor sandsynligvis, at blodlegemereceptoren endnu ikke er fuldt udviklet, idet O-substansen ligesom A og B udvikles successivt efter fødslen.

Efter familieundersøgelserne er der en person, der maa antages at være genotypisk A₂A₄. Det er i familie 2, I. generation nr. 1. Ved undersøgelsen viste hans blodlegemer sig at absorbere som standard-A₂-blodlegemer. Agglutinationen i anti-O var en ubetydelighed kraftigere end standard-A₂, idet agglutinationen indtraadte lidt hurtigere, men efter 10 min. var intensiteten den samme. Blodlegemerne gav ingen reaktion i α_1 .

Undersøgelse af agglutininindholdet
i A₄-personers serum.

Ved kontrolbestemmelse af serum fra de 10 A₄-personer paa plade med A₁-, A₂- og O-blodlegemer (foruden B) agglutinerede de 4 sera tydeligt A₁-blodlegemer, skema 29.

Serum fra 10 A₄-personer

Blodl.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A ₁	0	0	$\pm$	0	0	$\pm$	++	0	$\pm$	0
A ₂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Skema 29.

Ved agglutinationen med B-test-blodlegemer var intet særligt at bemærke, specielt var agglutinationen ikke særlig kraftig i de sera, der gav agglutination med A₁-blodlegemer.

Det saaledes irregulært optrædende α_1 viser den for det irregulære agglutinin sædvanlige afhængighed af temperatur, svarende til et kuldeagglutinin, hvilket fremgaar af skema 30, hvor de 4 sera, der agglutinerede A₁-blodlegemer ved stuetemperatur, er udtitreret ved 3°, 16°, 22° og 30°.

Serums titer overfor blodlegemer af type A₁, A₂, A₃, A₄ ved 3°, 16°, 22°, 30°

	3°				16°				22°				30°			
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
Serum fra Nr. 7 type A ₄	128	16	1	1	32	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
Serum fra Nr. 3 type A ₄	4	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Serum fra Nr. 6 type A ₄	32	1	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Serum fra Nr. 9 type A ₄	32	2	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Skema 30.

Foruden de 4 sera, der indeholder irregulært α_1 ved stuetemperatur, indeholdt yderligere et serum α_1 ved 4° (titer 8). Fra barnet var der ikke tilstrækkelig serum til undersøgelse ved de lave temperaturer. Serum fra A₄-personer viser saaledes i modsætning til serum fra A₃-personer i betydeligt procenttal optræden af irregulært agglutinin, og Friedenreichs og Waalers tanke, at jo svagere A-receptor, jo gunstigere forhold er der for det irregulære agglutinins optræden, synes herved at støttes.

Ved undersøgelse i anti-M- og anti-N-serum viste de 10 A₄-personers blodlegemer normale reaktioner, ogsaa i kvantitativ henseende.

Familien J. (Friedenreich).

Friedenreich omtaler, som tidligere anført, under variationen i A_3 -receptoren en familie, hvis A_3 -medlemmer alle viste en i forhold til de øvrige A_3 -ere afvigende absorption og agglutination. Et medlem af denne familie (♂ J.) har været til typebestemmelse paa Retsmedicinsk Institut, idet han i 1939 var udlagt som eneste fader i paternitetssag 951/39. Moderen var A_1 , barnet, 6 mdr. gl., »svag $A\llcorner$. Baade ved denne undersøgelse og ved flere kontrolundersøgelser over 1 aar viste ♂ J. s blodlegemer sig, saavel ved agglutinationsundersøgelse som i absorptionsforsøg, at forholde sig fuldstændigt som den ovenfor beskrevne A_4 , hvormed der gentagne gange er foretaget direkte sammenligning. *Friedenreich* har venligst overladt mig sin protokol over typebestemmelser af familien J., og ved gennemgang af denne viser det sig, at de som A_3 betegnede medlemmers blodlegemer i agglutinations- og absorptionsforhold svarer fuldstændigt til A_4 . *Friedenreich* har kun i et enkelt tilfælde undersøgt serum; det var hos en broder til ♂ J. , og han fandt her et kraftigt irregulært α_1 , virkende ved 10° . I serum fra ♂ J. fandt jeg et irregulært α_1 med en titer paa 8 ved 4° , men uden virkning ved stuetemperatur. Ved undersøgelse af barnets blodlegemer (dreng C.) viste de et A-receptorindhold endnu svagere end faderens, hvilket fremgaar af skema 31.

Blodl.	Iso-B-sera						Immunsera	
	J.	U.	V.	Johs.	E. A.	M.	K. 19	G. 1
A_2 (H.)	++++	++++	++++	++++	+++	++	++++	++++
A_2B (Kr.)	++++	++++	+++	+++	+	sp	++++	++++
♂ J.	+++	+++	++	+(+)	sp	0	++++	+++
dreng C.	+(+)	+(+)	$\pm$	sp	0	0	+++	++

Skema 31.

Absorptionsevnen var ligeledes tydelig svagere, se skema 32.

Serum udtitreret for A_2 -blodlegemer

		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
B-serum	Johs. uabs.	++++	+++	++	+(+)	+	$\pm$	0
»	abs. m. 1/3 vol. A_2 (H)	$\pm$	0					
»	» » » » A_2B (Kr.)	++	++	+	$\pm$	0		
»	» » » » ♂ J.	+++	++	+(+)	$\pm$	sp	0	
»	» » » » dreng C.	+++	+++	+(+)	+	$\pm$	0	

Skema 32.

Agglutinationsundersøgelse i anti-O-holdigt okseserum viste, at ♂ J.s blodlegemer agglutinerede kraftigere end standard A₂-blodlegemer, men dreng C.s blodlegemer agglutinerede svagere. Det fremgaar af Friedenreichs protokol, at alle »A₃-medlemmer« i familien J. agglutinerer stærkere med anti-O end A₂-blodlegemer.

Barn C.s blodlegemer er atter undersøgt 15 mdr. senere, da barnet var 1³/₄ aar, og samtidig var fremskaffet en blodprøve af ♂ J. til sammenligning. Det viste sig, sammenholdt med den tidligere undersøgelse, at barnets blodlegemer nu havde en noget kraftigere A-receptor, der dog stadig var lidt svagere end faderens. Forskellen var nu i agglutinationsundersøgelse ca. $\pm$ mod ca. $+(+)$ ved første undersøgelse. Forholdet mellem receptorstyrken af A hos ♂ J. og dreng C. svarer saaledes til den foranomtaltte forskel mellem fader A₄ og barn A₄, 2 aar gl.

Familien J.s »A₃-medlemmer« og de 10 A₄, tilhørende de 2 familier, jeg har undersøgt, måa herefter uden tvivl repræsentere den samme type, der klart adskiller sig baade fra type A₂ og type A₃.

Forskellen fra A₂ er ved de serologiske undersøgelser tilsyneladende rent kvantitativ, visende sig ved en for alle tilhørende typen konstant svagere A-receptor. Af vigtighed er det at pointere, at der ikke er fundet overgangsformer mellem A₂ og A₄.

Adskillelsen fra A₃ er ikke vanskelig, idet A₄ ikke viser nogen tendens til at agglutinere i det for A₃ karakteristiske billede og derfor kan adskilles fra A₃ alene ved en kvalitativ agglutinationsundersøgelse i B-sera, hvor kontrasten er særlig tydelig i de stærke sera. I immun-anti-A-sera kommer forskellen endnu tydeligere frem.

Undersøgelsen af de 2 A₄-børn paa 2 og 1³/₄ aar synes at vise, at A₄-receptoren først sent naar sin fulde udvikling. *Worsaaes* (123) og *Kemp og Worsaaes* (58) undersøgelser over A₁- og A₂-receptorens udvikling viste, at A₂ hyppigt er længere om at naa sin fulde udvikling end A₁, og den fulde udvikling kan tage mere end 1 aar, i modsætning til A₁, der er udviklet i løbet af 4—6 mdr. Der synes saaledes at være en tendens til, at den svagere A-receptor udvikles senere end den stærke.

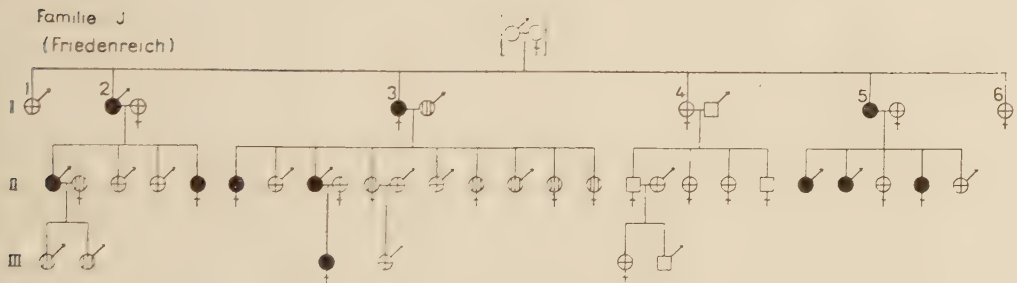
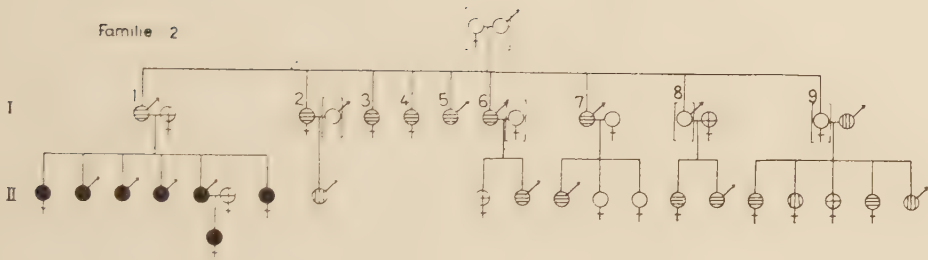
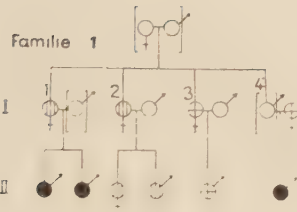
Sikkerheden i bestemmelsen af A₄.

Efter det foran anførte har man ingen særlige reaktioner for A₄. Adskillelsen fra A₃ er som omtalt ligetil. Fra A₂ kan A₄ kun adskilles ved sin kvantitativt svagere receptorstyrke, og rettesnoren for A₄-bestemmelsen måa derfor blive en angivelse af, hvor svag receptorstyrken er i forhold til A₂, og her kan benyttes A₂B, idet A₄ undtagelsesløst har

frembudt en svagere receptorstyrke end A_2 -receptoren i A_2B . Denne forskel i receptorstyrke mellem A_2 og A_4 kommer frem saavel ved den kvalitative agglutinationsundersøgelse paa objektglas (idet den dog udviskes i de stærke iso-B-sera og i anti-A-immunseraene), som ved den kvantitative bestemmelse af receptorstyrken ved udtitrering og ved absorptionsundersøgelse.

Nogen angivelse af A_4 -receptorens hyppighed kan de her omtalte 3 tilfælde ikke indicere, idet muligheden for at overse A_4 er meget stor. Dels kan den bestemmes som A_2 , dels som O. Bestemmelsen af A_4 som O vil kunne ske, naar der anvendes saa svage sera, at agglutinationen med A_2B er vanskelig at erkende, idet serumundersøgelsen, som vist i et meget stort procenttal, paa grund af indholdet af irregulært α_1 , ikke giver nogen støtte som kontrol, naar der kun anvendes A_1 -testblodlegemer. Hvor der imidlertid, som paa Retsmedicinsk Institut og paa Statens Seruminstitut anvendes meget agglutininrige sera, vil bestemmelsen af A_4 hyppigere ske som A_2 , idet forskellen i agglutinationsstyrken ved en kvalitativ agglutinationsundersøgelse som omtalt fuldstændigt forsvinder i de stærke sera. Ved gennemgang af protokollen over typebestemmelser paa Retsmedicinsk Institut har det vist sig, at 2 A_4 -medlemmer af J.-familien tidligere har været udlagt som fædre i paternitetssager, og begge var bestemt som type A_2 . Det kan derfor ikke udelukkes, at mange blandt de 52000 typebestemmelser paa Statens Seruminstitut, hvor der er anvendt særlig agglutininrige sera til kontrolbestemmelse paa plade, kan have været A_4 .

For at sikre bestemmelsen af A_4 ved rutinemæssige typebestemmelser maa det derfor være mest hensigtsmæssigt foruden et agglutininrigt B-serum at anvende et agglutininsvagt, hvor kontrasten i agglutinationsintensitet mellem A_2 og A_4 træder tydeligt frem. Endvidere maa man have opmærksomheden henvendt paa de tilfælde af type A, hvor der paavises et irregulært α_1 . Naar Friedenreich og Waaler (32) saaledes omtaler, at de ved undersøgelse af en A_2 , hvor der fandtes et kraftigt irregulært α_1 , fandt en absorptionsevne svagere end A_2B , saa er der sandsynlighed for, at man ved familieundersøgelser vilde have fundet, at det ikke drejede sig om en variation af A_2 , men om en konstant, arvelig receptorstyrke, sandsynligvis A_4 .



Signaturforklaring : $\oplus$ Type 0. $\odot$ Type A₁. $\ominus$ Type A₂. $\bullet$ Type A₃. $\square$ Type B.

$\circ$ Ikke undersøgt $\square$ død.

Undersøgelser over A_4 -receptorens arvegang.

Til undersøgelse af arvegangen foreligger 3 familier, familie 1 og 2, som jeg har undersøgt, og familien J., den tidligere af Friedenreich som A_3 offentliggjorte familie. Familiematerialet omfatter ialt 21 A_4 , ingen A_4B .

Familie 1 og 2's medlemmer er undersøgt paa forskellige rejser af 1—2 dages varighed. Enkelte blodprøver er udtaget af de paagældendes læger. Alle blodprøver er taget ved venepunktur og hovedparten i venyler. Typebestemmelsen er foretaget højst 2 døgn efter blodprøvernes udtagen. A_4 er bestemt ved absorptionsforsøg og ved agglutinationsundersøgelser sammenlignet med standard- A_2 og A_2B . Bestemmelsen af A_1 og A_2 er dels foretaget ved anvendelse af a_1 - og a_2 -reagens, dels er alle A_2 yderligere bestemt ved absorption.

Alle typebestemmelser i de 2 familier gav typiske reaktioner, og alle A_4 viste samme receptorstyrke.

Forældrekombination	Antal ægteskaber	Antal børn	Børnenes type			
			A_1	A_2	A_4	0
$A_2 \times 0$	1	6			6	
$A_1 \times ? [\dagger]$	1	2			2	
$A_4 \times A_1$	2	11	7		2	2
$A_4 \times 0$	4	11			7	4

Skema 33.

Typefordelingen indenfor familierne fremgaar af stamtavlerne 1, 2 og familien J. (Friedenreich). I skema 33 er samlet antallet af de forskellige forældretypekombinationer, hvor enten en af forældrene er A_4 , eller hvor der er børn med A_4 -receptor.

Det fremgaar af typefordelingen indenfor familien J., hvor A_4 er rigeligst repræsenteret, at nr. 2, I. generation type A_4 , er gift med en type O og faar 2 A_4 - og 2 O-børn. af disse børn har nr. 1, II. generation i ægteskab med type A_1 atter 2 børn, der begge er A_1 .

Nr. 3, I. generation type A_4 er gift med en type A_1 , hvis genotype maa være A_1O . I ægteskabet er 9 børn, hvoraf 5 er A_1 , 2 A_4 og 2 O. Gennem et af børnene, nr. 7, II. generation type A_4 , gift med en type O, føres egenskaben videre til III. generation.

I familie 1 har nr. 1, I. generation type A_1 2 A_4 -børn og nr. 4, I. generation 1 A_4 -barn.

I familie 2 har nr. 1, I. generation type A_2 i ægteskab med en type O 6 A_1 -børn, hvoraf nr. 3, II. generation i ægteskab med en type O fører egenskaben videre til III. generation.

I forældrerekombinationen $A_4 \times O$ forekommer saaledes kun A_4 - og O-børn, men ingen børn med »højere A« (A_1 eller A_2).

Baade forældre af type A_1 og A_2 kan udspalte type A_4 , og samtidig forekommer ikke afkom af type O.

Efter de anførte typefordelinger indenfor familierne beror A_1 -receptorens arvegang uden tvivl paa et selvstændigt A-gen (A_4), der er allelomorft med de øvrige blodtypegener, og som dominerer over O og domineres af A_1 og A_2 , paa samme maade som A_1 dominerer over A_2 .

Bestemmelse af A-antigenmængden i spyt fra A_4 -personer.

Bestemmelserne er foretaget ved agglutinationshæmningsforsøg med den teknik, der er angivet under A_2 . Spytpøverne er for hovedpartens vedkommende kogt kort efter udtagelsen. Enkelte har jeg faaet tilsendt i sterile W. R.-glas, hvor der paa bunden var indtørret et fluorid for at hindre bakteriel enzymvirkning. Ved anmodning om prøverne har jeg indtrængende henstillet til de paagældende (det gælder J.-familien), at afsende prøverne hurtigst muligt efter udtagelsen, saaledes at der maksimalt er gaaet 24 timer, inden bestemmelsen er foretaget. Nogle kontrorforsøg med spyt, udtaget paa denne maade og henstillet ved stuetemperatur i 24 timer, har vist et næppe paaviseligt fald i receptorstyrken.

Undersøgelserne omfatter 9 spytpøver af A_4 -personer fra familien J. (alle tilsendt), 3 fra familie 1 og 7 fra familie 2 (alle kogt kort efter udtagelsen). Hæmningstiteren n af disse 19 prøver fordeler sig som følger:

Hæmningstiter n	0	1	2	3	4
Antal spytpøver fra personer af type A_4	16	1	1	1	0

I skema 34 er angivet et eksempel paa et agglutinationshæmningsforsøg med spyt fra en person af type A_4 og kontrorforsøget med spyt fra ♀ L, type A_1 .

	iso- serum	bll.	Agglutinationshæmningstiter n											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Spytprøve fra ♂ J. type A ₄	anti-A	A ₁	±	±	+	+(+)	++	+++					+++	
	»	A ₂	±	+	+(+)	+(+)	++	+++					+++	
	anti-B	B	++	+++	+++	+++							+++	
Spytprøve fra ♀ L. type A ₁	anti-A	A ₁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	++	+++
	»	A ₂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	+	++
	anti-B	B	++	+++	+++								+++	

Skema 34.

Det fremgaar af skema 34, at de spytprøver, hvis hæmningstiter angives ved 0, ikke behøver at være helt uden hæmmende virkning, idet der tydeligt er sket en agglutinationssvækkelse i de første glas, en agglutinationssvækkelse, der maa antages at være specifik, idet A-spyttet ikke giver en lignende hæmning i anti-B-serum.

Ved agglutinationshæmningen viser alle spytprøver saa ringe A-indhold, at de falder indenfor ikke-udskillergruppen af de hidtil kendte A-typer. Det kan dog næppe være forklaringen, at de alle homozygot ideholder det recessive gen »s« for ikke-udskillelse, idet flere A₁- eller A₂-søskende og -forældre til A₄-personer ogsaa er undersøgt med henblik paa antigenindhold i spyt, og alle har vist sig som udskillere. Vilde man endvidere gøre den usandsynlige antagelse, at alle de undersøgte spytprøver var enzymatisk nedbrudte, vilde det dog højst forklare de 9 tilfælde, idet de øvrige spytprøver er køgt kort efter udtagelsen, hvorved receptorsubstansens spontane nedbrydning hindres.

Den ringe receptorstyrke i spyt maa snarere sættes i forbindelse med den svage blodlegemereceptor og skyldes, at det komplementære gen for udskillelse, paa basis af det ringe receptorstyrkeudviklende blodtypegen A₁, bevirker en saa sparsom udvikling af receptormængden i organerne, at receptoren kun sporvis kan paavises, hvorved en adskillelse mellem udskiller og ikke-udskiller er umulig.

KAPITEL III

UNDERSØGELSER OVER A₅-RECEPTOREN

A₅-receptorens agglutinations- og absorptionsforhold.

De følgende undersøgelser er i hovedsagen offentliggjort i 1940 (»Nachweis eines vierten allelomorphen A-gens (A₄)« — Gammelgaard og Marcussen (36)). Arbejdet omfatter bestemmelsen af en meget svag A-receptor og undersøgelse af den paagældende persons familie, der talte 64 medlemmer, hvoraf 24 havde den svage A-receptor, deraf 3 i forbindelse med B. Undersøgelsen viste, at denne A-receptor arvedes paa basis af et med de øvrige blodtypegener allelomorft A-gen. Imidlertid er undersøgelsen af familien foretaget forud for de i foregaaende kapitel omtalte familieundersøgelser, og da receptoren i styrke ligger tydeligt under den foran beskrevne, bør dens oprindeligt angivne plads som A₄ i A-rækken nu korrigeres til A₅. Det vil derfor være af interesse nøjere at beskrive denne (i det følgende betegnet A₅), sammenlignet med A₄. Hertil kommer ikke offentliggjorte undersøgelser over A₅-receptoren i spyt; og som en yderligere støtte for opstillingen af denne receptor som en selvstændig type kommer endelig, at jeg i 2 paternitetssager 1111/40 og 489/41 har paavist A₅, i den første sag hos barnet og i den anden sag hos saavel moder som barn.

De i det følgende beskrevne for A₅ karakteristiske serologiske reaktioner er iagttaget ved undersøgelse af 21 A₅- og 3 A₅B-personer, tilhørende den ovenomtalte familie. Kun med et enkelt A₅-medlems blodlegemer har der kunnet foretages direkte sammenligning med blodlegemer fra en person af type A₄. Men da der ikke hverken mellem A₄-personerne indbyrdes eller, som senere skal omtales, mellem A₅-personerne er iagttaget nogen variation, er reaktionerne prototypen paa forskellen mellem A₄ og A₅.

A₅ er først og fremmest karakteriseret ved en endnu svagere agglutination paa objektglas end A₄. Agglutinationsbilledet paa objektglas viser ingen tendens i den for A₃ karakteristiske retning (se fig. 6).

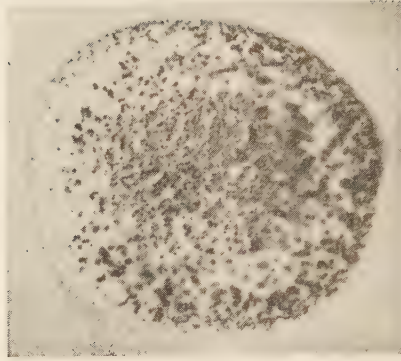


Fig. 6. A₅-blodlegemers agglutination paa objektglas
i iso-B-serum U. (titer 512).

I skema 35 er angivet agglutinationsstyrken i forskellige iso-B-sera og anti-A-immunsera, aflæst paa plade efter 10 minutters forløb.

Blodlegm.	Iso-B-sera						Immunsera	
	J.	U.	V.	Johs.	E. A.	M.	K. 19	G. 1
A ₂ (H.)	++++	++++	++++	++++	+	sp	++++	++++
A ₂ B (Kr.)	++++	++++	++++	++++	+	sp	++++	++++
A ₃ (W.)	[+ (+)]	[+ (+)]	[+]	[+]	[+]	[±]	[±]	[±]
A ₄ (J.)	++++	++++ (+)	++++	++	sp	0	++++	+++
A ₅ (Clara)	+++	++	+(+)	±	0	0	+++	+(+)
A ₅ B (Edith)	+	±	0	0	0	0	+(+)	±

Skema 35.

Det fremgaar af skema 35, at A₅ er meget betydeligt svagere end A₄. En forskel, der kvantitativt er den samme i de undersøgte sera og ikke alene gælder de anførte, men ogsaa den række af udvalgte sera, hvori A₃-blodlegemer som tidligere omtalt er undersøgt. I skemaet er endvidere medtaget en A₅B, og det ses, at B udover en kraftig hæmmende virkning paa A₅, saaledes at A-receptoren kun kan erkendes i et B-serum med titer paa ca. 1000. Et saa kraftigt serum er det kun lykkedes at fremskaffe een gang paa Statens Seruminstitut og een gang paa Retsmedicinsk Institut i en længere aarrække. A₅ i forbindelse med B vil derfor saagodt som aldrig erkendes ved sædvanlig rutineundersøgelse.

Ved en kvantitativ agglutinationsundersøgelse viser A₅-blodlegemernes receptorstyrke sig at ligge et par trin under A₄, skema 36.

Blodl.	B-serum U.						
	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
A ₂ B (Kr.)	++++	++++	+++	++	+	±	0
A ₄ (J.)	++	++	+	+	+	0	
A ₅ (Clara)	++	+	±	0			

Skema 36.

A₅-blodlegemernes ringe receptorstyrke kommer ogsaa tydeligt til udtryk ved absorptionsundersøgelser. Absorberes et iso-B-serum, f. eks. V., med $\frac{1}{3}$ vol. A₅-blodlegemer og udtitreres det absorberede serum for A₁-blodlegemer, kan der næppe erkendes nogen agglutininbinding. Udtitreres det absorberede serum for A₂-, A₄- og A₅-blodlegemer, kan erkendes en svag absorptionsevne; skema 37 viser et saadant absorptionsforsøg, hvor der til sammenligning er absorberet med A₂B- og A₄-blodlegemer.

	blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
B-serum V. uabsorberet	A ₂ (H.)	++++	++++	+++	++	+	±	±	0
	A ₄ (J.)	+++	++	+	±	0			
	A ₅ (Clara)	+(+)	±	0					
B-serum V. absorb. m. 1/3 vol. A ₂ B (Kr.)	A ₂	++	+	±	±	0			
	A ₄	±	0						
	A ₅	0							
B-serum V. absorb. m. 1/3 vol. A ₄ (J.)	A ₂	+++	++	+	±	±	0		
	A ₄	±	sp	0					
	A ₅	0							
B-serum V. absorb. m. 1/3 vol. A ₅ (Clara)	A ₂	++++	+++	++	+(+)	±	±	0	
	A ₄	+(+)	+	+	0				
	A ₅	sp	0						

Skema 37.

Absorptionsforsøget viser endvidere, at der ikke er sket nogen elektiv titerforskydning, hverken ved absorption med A₂B-, A₄- eller A₅-blodlegemer, saaledes at titerforskellen mellem A₂ paa den ene side

og A_4 og A_5 paa den anden side, eller mellem A_4 og A_5 indbyrdes, ikke er forrykket ved absorptionen. Titerforskellen mellem A_2 , A_4 og A_5 i de absorberede serumportioner svarer til en fortynding af serum. Sammenholdt med det ovenanførte, at A_5 i alle undersøgte B-sera har vist en kvantitativ konstant svagere agglutination i forholdet til saavel A_4 som A_2B , viser det, at kun kvantitative forskelle kan paavises, adskillende A_2 , A_4 og A_5 .

Af skema 35 fremgik, at immunseraene K. 19. og G. 1. med titre paa henholdsvis 512 og 128 giver en — i forhold til isosera med samme titer U. og Johs. — kraftigere agglutination med de svagere A-receptorer A_4 og A_5 , et forhold som ogsaa Fischer og Hahn iagttog ved undersøgelse af den af dem paaviste svage A-receptor, og som fremhævet af forfatterne skyldes det, at immunantistofferne er mere avidе end isoantistofferne. Talrige udtitreringer, der i tidens løb er foretaget paa Retsmedicinsk Institut, tyder ogsaa i den retning, idet en udtitrering af immunserum altid viser en række maksimale agglutinationer og pludseligt fald til 0, hvorimod isosera ved udtitrering giver en række agglutinationer, langsomt og mere successivt aftagende i intensitet. Som eksempel skal anføres en udtitrering i iso-B-serum U og anti-A-immunserum K. 19. (immunserum er fremstillet ved fortynding af den immuniserede kanins serum i forholdet 1 : 20 og er absorberet med OMN-blodlegemer for at fjerne de artsspecifike antistoffer samt anti-N og anti-M). Skema 38.

B-serum U.										
Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
A_2 (H.)	++++	++++	++++	+++	+++	++	+(+)	+	±	0
A_5 (Clara)	++	+	+	0						
A_5B (Edith)	+	0								

Anti-A-immunserum K. 19										
Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
A_2	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	0		
A_5	+++	++	+	+	0					
A_5B	+(+)	+	0							

Skema 38.

A₅-blodlegemernes agglutination i anti-O-holdigt okseserum.

Ved undersøgelse i anti-O-holdigt okseserum viser A₅-blodlegemerne sig at agglutinere gennemsnitlig med samme intensitet som standard A₂-blodlegemer og svagere end A₃- og A₄-blodlegemer. Undersøgelsen er foretaget, som angivet under A₃ og A₄, i et okseserum med aflæsning paa plade efter 5 og 10 minutter. I familien forekommer en person, nr. 2 i II. generation, hvis genotype maa være A₂A₅, idet børnene alle er A₅. I anti-O-serum giver hendes blodlegemer samme reaktion som A₂-blodlegemer, og den phenotypiske A₂-receptor viser samme absorptionsevne som standard-A₂-blodlegemer og giver ingen agglutination med α_1 .

Undersøgelse af agglutininindholdet i A₅-personers serum.

Paa 14 A₅ og 1 A₅B af de 21 A₅ og 3 A₅B er foretaget kontrolundersøgelse af serums agglutininindhold. I serum fra de 13 af de 15 paavistes agglutination ved stuetemperatur paa objektglas med A₁-testblodlegemer, og for 2's vedkommende yderligere svagt med A₂-testblodlegemer. Agglutinationsstyrken fremgaar af skema 39.

Serum fra 15 A₅-personer.

Blodl.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
A ₁	±	±	++(+)	++	+	+	+++	+	0	+	+(+)	±	++	0	±
A ₂	0	0	±	0	0	0	±	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Skema 39.

9 sera er undersøgt ved forskellig temperatur, ved 3°, 14°, 22° og 30°, og alle viser det for det irregulære agglutinin karakteristiske, kuldeagglutininagtige forhold til temperaturen, idet titeren ved 3° er høj, falder brat ved stigende temperatur, og ved 30° kan intet agglutinin paavises.

13 af 15 med paaviseligt irregulært agglutinin ved stuetemperatur er en endnu højere procentvis forekomst end ved A₄ og taler yderligere for den svage A-receptors begunstiggelse af det irregulære agglutinins optræden. Det irregulære agglutinin var endvidere i 2 tilfælde saa stærkt, at det ved stuetemperatur reagerede svagt med A₂-testblodlege-

mer, d. v. s. at med en aftagen i A-receptorstyrken sker der ikke alene en tiltagen i den hyppighed, hvormed det irregulære agglutinin optræder, men det tillager ogsaa i styrke.

Det irregulære agglutinins hyppige forekomst og dets styrke ved A_5 vanskeliggør yderligere bestemmelsen af denne receptor. Foruden A_1 -ogsaa at anvende A_2 -blodlegemer som testblodlegemer, som anbefalet af Taylor ved svage A-receptorer, giver end ikke nogen sikkerhed.

Sikkerheden i bestemmelsen af A_5 .

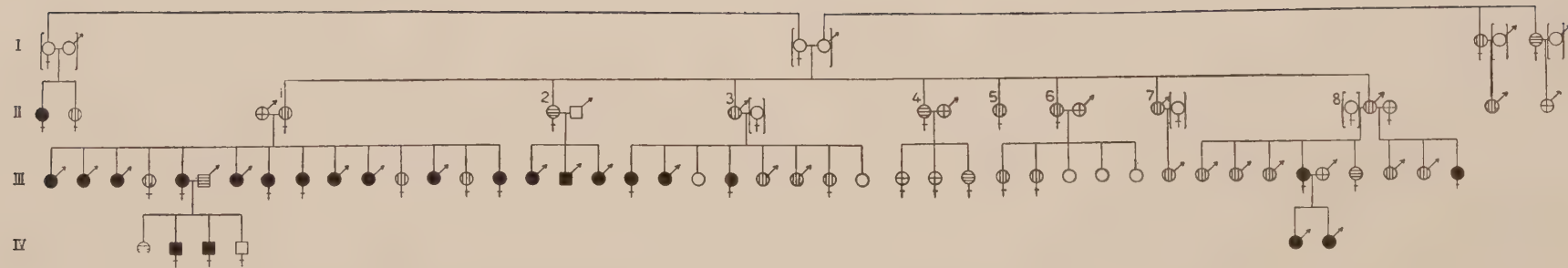
Det gælder for type A_5 som for type A_4 , at ingen specifikke reaktioner er paavist. A_5 adskiller sig fra A_2 og A_4 efter de anvendte serologiske undersøgelsesmetoder ved en kvantitativt endnu svagere A-receptor end A_4 , og dens karakteristikum maa blive, at den er betydelig svagere end A-receptoren i A_2B , medens A_4 kun er en ubetydelighed svagere.

Som omtalt er A_5 kun paavist een gang blandt ca. 60000 typebestemmelser paa Statens Seruminstitut og senere 2 gange indenfor 1 aar paa Retsmedicinsk Institut. Disse tal giver naturligvis intet udtryk for A_5 -receptorens hyppighed, idet muligheden for at overse A_5 er meget stor. At A_5 bestemmes 2 gange indenfor et antal af ca. 4000 typebestemmelser taler for, at dens hyppighed, naar opmærksomheden er henvendt paa dens forekomst, er betydelig større end 1 paa 60000. Hvor A_5 ikke bestemmes, vil den uden tvivl rubriceres som type O, hvad netop den hyppige optræden af irregulært α i serum bidrager til.

Undersøgelser over A_5 -receptorens arvegang.

Familiens typefordeling fremgaar af stamtavlen.

Bestemmelsen af familiemedlemmerne er foretaget, dels paa venyleblod indsendt til Statens Seruminstitut, dels er typebestemmelsen foretaget paa øreblod, opsamlet i fysiologisk saltvand tilsat 3,5% Natriumcitratopløsning. I sidste tilfælde har jeg selv udtaget prøverne paa forskellige rejser og foretaget typebestemmelserne samme dag, som prøverne er udtaget. A_5 -typebestemmelsen er foretaget i en række iso-B- og immun-anti-A-sera. Til sammenligning er ved hver bestemmelse anvendt A_2 - og A_2B -blodlegemer og endvidere A_5 -blodlegemer fra et slægtsmedlem bosiddende i København. Denne person var blandt de først bestemte. Desuden er som omtalt foretaget sammenligning med A_4 -blodlegemer og A_3 -blodlegemer. Hovedparten af A_5 -tilfældene er undersøgt ved absorption. A_1 og A_2 er bestemt i α_1 - og α_2 -reagens. Alle A_2 er endvidere undersøgt ved absorption. Alle blodlegemer er typebestemt efter MN-systemet. MN-bestemmelserne var i alle tilfælde normale.



Signaturforklaring: $\oplus$ Type O $\odot$ Type A₁ $\ominus$ Type A₂ $\bullet$ Type A_s $\square$ Type B.

|||| --- A₁B ||||| --- A₂B $\blacksquare$ --- A_sB $\circ$ Ikke undersøgt $\square$ død.

Variationen indenfor A_5 og A_5B var yderst ringe. 9 A_5 -søskende, der undersøgtes samme dag, viste ved agglutinations- og absorptionsundersøgelsen næppe nogen variation i receptorstyrken. Til eksempel skal anføres den samtidige absorption af serum E. A. med $\frac{1}{3}$ vol. A_5 -blodlegemer fra disse søskende. De absorberede sera er udtitreret samtidig paa plade for A_2 -blodlegemer.

	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16
Serum E. A. uabs.	+++	++	+	±	0
Serum E. A. abs. m. $\frac{1}{3}$ vol. A_5 -blodlegemer fra personer nr. 2, 3, 5 og 6	++	+(+)	±	0	
Serum E. A. abs. m. $\frac{1}{3}$ vol. A_5 -blodlegemer fra person nr. 7	++	..+	±	0	
Serum E. A. abs. m. $\frac{1}{3}$ vol. A_5 -blodlegemer fra personer nr. 9, 10, 12 og 14	+(+)	+	±	0	

Skema 40.

A_1 og A_2 gav i alle retninger normale reaktioner.

Familien omfatter 64 medlemmer, hvoraf 21 er A_5 og 3 A_5B .

Typekombinationerne er følgende:

Forældre- kombination	Antal Ægteskaber	Antal børn	Børnenes type					
			A_1	A_2	A_5	B	A_5B	0
$A_1 \times 0$	3	19	7		12			
$A_2 \times 0$	1	3		1				2
$A_2 \times B$	1	3			2		1	
$A_5 \times A_2B$	1	4		1		1	2	
$A_5 \times 0$	1	2			2			

Skema 41.

Typekombinationerne viser en arvegang, der nøje stemmer med antagelsen af et for A_5 selvstændigt gen, allelomorft med de øvrige blodtypegener, dominerende over O og domineret af A_1 og A_2 .

Den af *Oluf Thomsen* til belysning af A_1 - og A_2 's arvegang særlig fremhævede typekombination hos forældrene: $A_2 \times A_1B$ med børn, hvor A_1 - og A_2 efter allelteorien skal have »byttet plads«, forekommer her

med en parallel, nemlig forældrekombinationen $A_5 \times A_2B$ med 4 børn, der henholdsvis er: 1 A_2 , 2 A_5B og 1 B .

Af stamtavlen fremgaar, at forældrene nr. 1—8 i II. generation alle er A_1 og A_2 og derfor efter allelteorien genotypisk maa være dels A_1A_5 og A_1O , dels A_2A_5 og A_2O . Dette forudsætter atter, at familiens oldeforældre har repræsenteret *en* typekombination, nemlig $A_1A_2 \times A_5O$. Denne generation var i det væsentlige uddød, men paa fædrene side levede dog 2 søstre (henholdsvis 83 og 79 aar), der ved typebestemmelse viste sig at være A_1 og A_2 , og A_2 -personen maatte endvidere være genotypisk A_2O , da hun havde et O - og et A_2 -barn. Paa mødrene side levede 2 niecer, den ene A_5 , den anden A_1 . Oldefaderen har saaledes haft mulighed for at faa saavel A_1 som A_2 fra sine forældre, og oldemoderen har haft mulighed for at faa A_5 fra sine forældre.

Yderligere 3 A_5 -tilfælde.

Som foran anført har jeg paa Retsmedicinsk Institut i 2 paternitets-sager bestemt 3 svage A -receptorer, henholdsvis hos et barn og hos moder og barn. Det første barn var 4 mdr. gl. og blev undersøgt 2 gange med 8 dages mellemrum. Det andet barn var $1\frac{1}{2}$ md. gl. og er kun undersøgt 1 gang. I den første sag 1111/40 var moderen O og 2 udlagte »fædre« begge A_1 (begges faderskab foreneligt med MN-systemet). Ved undersøgelse af barnets blodlegemer 2. gang havde jeg til sammenligning en blodprøve fra en person af type A_4 og en af type A_5 . Ved agglutinationsundersøgelser i B -sera og immun-anti- A -sera agglutinerede barnets blodlegemer svagere end A_5 , ca. $\frac{1}{2} +$ svagere i alle sera. Ved kvantitativ agglutinationsundersøgelse laa titeren for barnets blodlegemer 1 trin under A_5 . Absorptionsforsøg er ikke foretaget. Agglutinationen i anti- O -serum var svagere end A_5 -blodlegemernes. I serum fra barnet fandtes et irregulært α_1 , der ved stuetemperatur paa plade gav reaktion af styrke $+$ med A_1 -testblodlegemer, 0 med A_2 . Ingen agglutination med B -blodlegemer.

Barnets type er uden tvivl A_5 , der endnu ikke har naaet sin fulde udvikling, hvad den svage anti- O -reaktion ogsaa tyder paa.

Moderen var O med kraftigt anti- A - og anti- B -agglutinin i serum. Begge »fædre« var som omtalt A_1 , d. v. s. een maatte genotypisk være A_1A_5 for efter allelteorien at være fader til barnet. Af sagens akter fremgik, at der kunde være større mulighed for den enes faderskab, og jeg søgte derfor ved undersøgelse af søskende og forældre at faa genotypen A_1A_5 sandsynliggjort. Desværre levede af forældrene kun faderen, der

var A_1 . En eneste søster var A_1 , gift med en mand af type A_1 og havde 3 A_1 -børn. Familieundersøgelsen bekræftede saaledes ikke den hypotetiske genotype, men afkræftede den heller ikke. Ved undersøgelse af den anden udlagte »barnefader«s forældre og søskende viste moderen, der var enke, sig at være af type O (kraftig anti-A- og anti-B-agglutinin i serum), hvorved muligheden for, at sønnen genotypisk skulde være A_1A_5 , var udelukket.

I paternitetssag 481/41 var moderen og barnet ($1\frac{1}{2}$ md. gl.) »svag A«, eneste udlagte fader A_1 . Desværre kunde ikke skaffes blodlegemer fra en person af type A_5 til sammenligning, men ved undersøgelse af moderens og barnets blodlegemer er anvendt de samme sera som til undersøgelse af de foran omtalte A_5 -tilfælde, og der er foretaget sammenligning med standard A_2 - og A_2B -blodlegemer. Det har herved været muligt, ved at sammenholde agglutinationsstyrken i de forskellige sera med styrken ved sidste undersøgelse af A_5 , at fastslaa, at moderens blodlegemer agglutinerer med lignende styrke i de anvendte sera. Absorptionsevnen af moderens blodlegemer var den samme som for A_5 , næppe paaviselig. Agglutinationen i anti-O-serum var af samme styrke som standard A_2 -blodlegemer. I serum fandtes et ved 4° virkende α_1 med titer paa 4. Barnets blodlegemer viste tydeligt svagere receptorstyrke end moderens, og svagere i forhold til moderens end blodlegemer fra barnet i sag 1111 i forhold til de A_5 -blodlegemer, der anvendtes til sammenligning.

Barnets blodlegemer agglutinerede i de forskellige sera ca. + mindre end moderens, og ved kvantitativ agglutinationsundersøgelse agglutinerede barnets blodlegemer ca. 2 trin mindre end moderens. Ved absorption af serum O.K. med $\frac{1}{2}$ vol. blodlegemer kunde næppe paavises nogen forskel i barnets og moderens absorptionsevne. Se skema 42.

Serum udtilreret for A_2 -blodlegemer

	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Serum O. K. uabs.	+++	++	+(+)	+	$\pm$	0
» abs. m. 1/2 vol. A_2B	+	$\pm$	sp	0		
» » 1/2 vol. A_5 (moder)	++	+(+)	+	$\pm$	0	
» » 1/2 vol. A_5 (barn)	++	++	+	$\pm$	sp	0

Skema 42.

I anti-O-serum agglutineredes barnets blodlegemer tydeligt svagere end moderens. I serum fra barnet paavistes hverken α eller β , saavel ved

stuetemperatur som ved 4°. Moder og barn er uden tvivl af type A₅, barnet med endnu svagere udviklet receptor end det foran omtalte barn paa 4 mdr.

Bestemmelse af A-antigenmængden i spyt
fra A₅-personer.

Bestemmelsen er foretaget ved agglutinationshæmningsforsøg med den tidligere anførte teknik. Alle prøver er kogt 20 min. kort efter udtagelsen og undersøgt ca. 1 døgn senere. Hæmningstiter n fordeler sig for de 18 prøver paa følgende maade:

Antal spytprøver fra personer af type:

Hæmningstiter n	A ₅	A ₅ B
0	13	3
1	2	

Alle spytprøver viser ligesom A₄ saa ringe hæmning, at de vilde ligge indenfor ikke-udskillerggruppen, hvis der var tale om personer af A₁-, A₂- eller A₃-typen. At det ringe antigenindhold i spytprøverne skulde bero paa, at disse personer alle besad genet for ikke-udskilleregenskaben »s« homozygot, kan i disse tilfælde endnu mindre være forklaringen, idet de 3 A₅B alle viser manglende agglutinationshæmning i iso-B-serum, men de 2 hæmmer agglutinationen i iso-A-serum, henholdsvis med titeren (den eksponentielle titer n) 8 og 10, medens den tredie heller ingen hæmning giver i iso-A-serum, d. v. s. de to er udskillere,

	iso-serum	bll.	Hæmningstiter n													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Spytpr.	anti-A	A ₁	±	+	+(+)	++	+++									
fra ♀ M.	»	A ₂	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
type A ₅ B	anti-B	B	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+
Spytpr.	anti-A	A ₁	±	+	+(+)	++	+++									
fra ♀ E.	»	A ₂	0	+	±	+(+)	++	+++								
type A ₅ B	anti-B	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	++	+++

Skema 43.

idet udskilleregenskaben ikke er knyttet til en enkelt blodtypeegenskab, men i AB-typen lige fuldt gælder A- som B-receptoren. Den tredie er derimod ikke-udskiller i egentlig forstand, idet B-receptoren heller ikke kan paavises. De 2 A_5B -udskillere er børn af den ovenomtalte forældre-kombination $A_2B \times A_5$, og heraf er A_2B udskiller. A_5 giver ingen hæmning. De 2 søskende A_2 og B er ogsaa udskillere. I skema 43 er angivet hæmningen for de 2 A_5B -udskillere.

Forklaringen paa den ringe antigenmængde i spyt fra A_5 -personer er muligvis den, som allerede er anført under A_4 , at A_5 -genet, der betinger en svag A-receptor i blodlegemerne, ogsaa kun ved det komplementære gen S giver en ringe udvikling af det vandopløselige antigen i organerne og dermed i se- og ekskreter.

En ringe forskel gør sig muligvis gældende mellem udskiller og ikke-udskiller selv indenfor A_5 , idet den tredie A_5B , der efter B-egen-skabens udskillelsesforhold maa være ikke-udskiller, end ikke bevirker en aftagen i agglutinationsintensiteten i anti-A-serum, som de 2 andre gør.

Skema 44 viser agglutinationshæmningsforsøg med ikke-udskiller ♂ P, type A_5B .

			Hæmningstiter n			
	isoserum	blodl.	1	2	3	4
Spytprøve	anti-A	A_1	+++	+++	+++	+++
fra ♂ P	»	A_2	+++	+++	+++	+++
type A_5B	anti-B	B	+++	+++	+++	+++

Skema 44.

Den samme fuldstændige mangel paa agglutinationshæmning viste en broder af type A_5 , medens en anden broder ligeledes type A_5 gav den i skema 43 anførte aftagen i agglutinationsintensiteten i anti-A-serum. Af forældrene, moder A_2 , fader B, var den første ikke-udskiller, den anden udskiller. Der er saaledes muligheder for, at 2 af børnene er ikke-udskillere og 1 udskiller.

KAPITEL IV

RUBRICERING AF DE I DE SENERE AAR BESKREVNE 2 TILFÆLDE AF SVAGE A-RECEPTORER

De i de senere aar beskrevne, svage A-receptorer omfatter som tidligere omtalt een, beskrevet af *Fischer og Hahn* (20) i 1935 og een, beskrevet i 1941 af *O. Hartmann* m. fl. (47). Denne sidste omtales som A_3 .

Som tidligere omtalt iagttager Fischer og Hahn ikke noget ejendommeligt agglutinationsbillede, og forskellige træk ved beskrivelsen af den svage A-receptors serologiske forhold gør, at den maa opfattes som A_1 . I B-serum med en titer paa 64 agglutinerede den svage A-receptor med styrken (+), medens A_2B agglutinerede med styrken $+$, hvilket svarer til de tidligere beskrevne forhold mellem A_4 og A_2B . I anti-A-immunserum var den svage receptor ligeledes svagere end A_2 , men forskellen var mindre end i iso-sera.

Denne beskrivelse stemmer nøje overens med A_4 's forhold i immunsera, men absolut ikke med A_3 , der holder sig bemærkelsesværdig svag i immunsera. Den svage A-receptor agglutinerede i anti-O-serum med samme styrke som A_2 -blodlegemer. I serum fra den svage type A fandtes et kraftigt virkende kuldeagglutinin, specifikt for A-blodlegemer, ved 6—8° virkende paa A_1 -blodlegemer, men ved 0° desuden ogsaa paa A_2 -blodlegemer.

Gentagne undersøgelser af spyt viste intet paaviseligt A-receptorindhold, hvorfor personen opstilledes som ikke-udskiller. Efter de forannævnte undersøgelser kan den manglende spythæmning i anti-A-serum ligesaavel være et karakteristisk træk for A_4 .

Hartmanns 2 » A_3 -tilfælde« viser efter de beskrevne serologiske forhold større lighed med A_3 end med A_5 . For det første viser blodlegemerne ikke det for A_3 karakteristiske billede. For det andet ligger, efter den angivne udtitrering i et B-serum med titer 512, » A_3 -blodlegemernes« følsomhed 2 trin under A_2B og 5 trin under A_2 , hvad der absolut ikke passer med A_3 , men er i overensstemmelse med de fundne titerforskelle mellem A_2B og A_5 . Absorptionsforsøg er ikke omtalt. De 2 » A_3 « var moder og søn, fader og søster var A_1 . Yderligere familieundersøgelse var umuliggjort. I moderens serum paavistes et svagt α_1 , intet hos sønnen.

KAPITEL V

ANVENDELSE AF O-SERA VED BESTEMMELSE AF SVAGE A-RECEPTORER

Fischer og Hahn (20) fremhæver ved omtalen af den svage A-receptor, at O-sera med samme titer overfor A_1 - og A_2 -blodlegemer som B-sera agglutinerer den svage A-receptor med større intensitet end B-seraene, og forfatterne mener, at det skyldes en forskel i anti-A-agglutininets aviditet i O- og B-sera. *Laubenheimer* (68) har senere fremhævet, at O-sera er bedre egnede til paavisning af A_2B end B-sera, selv hvor O- og B-serums titer er den samme.

Ved undersøgelse af A_3 -blodlegemers agglutination i en række O-sera, tilfældigt udvalgt blandt de rutinemæssige typebestemmelser, har jeg fundet, at O-seraene ikke forholder sig ens, og ikke alle giver B-seraenes karakteristiske agglutination af A_3 -blodlegemerne. En del O-sera agglutinerer A_3 -blodlegemer uden det karakteristiske agglutinationsbillede, idet de giver en svag agglutination af de i B-seraene uagglutinerede blodlegemer, saaledes at agglutinationen bliver mere lig en sædvanlig agglutination. Agglutinationen i O-sera er dog under alle omstændigheder en svag agglutination, og selv i et O-serum med omtalte egenskab og med en titer paa mellem 1000 og 2000 var A_3 -blodlegemernes agglutination i sædvanlig styrkeangivelse kun ++ i ufortyndet serum, d. v. s. det er under alle omstændigheder stadig en yderst svag agglutination af de i B-seraene uagglutinerede blodlegemer, der kan paavises i O-sera; men det for A_3 -diagnosen principielt vigtige bliver, at det i B-seraene iagttagne, ejendommelige og særegne agglutinationsbillede i nogle O-sera kan tilsløres. Endnu mere paafaldende bliver det, at til trods for en svag agglutination i et saadant ufortyndet O-serum viser A_3 -blodlegemerne ved en kvantitativ agglutinationsundersøgelse en høj titer med en række svage agglutinatorer, der kun aftager minimalt i intensitet for hvert titertrin, og som efterhaanden faar det for A_3 -blodlegemerne i B-sera karakteristiske billede. Endvidere ligger A_3 -blodlegemernes absorptionsevne mellem A_2 og A_2B ogsaa i O-sera med den omtalte egenskab, hvad der i særlig grad er iøjnefaldende,

naar A₂B-blodlegemerne agglutineres maksimalt, medens A₃-blodlegemerne kun er agglutineret med den halve intensitet og af »sædvanligt udseende«.

Oprytningsforsøg med A₃-blodlegemer i et saadant O-serum lykkes ikke. Oprystes derimod A₃-blodlegemer fra et B-serum, viser det sig, at de oprystede blodlegemer, der som tidligere vist ikke agglutineres i i det serum, der er anvendt til oprytningsforsøget, *nu* agglutineres i et O-serum med ovenomtalte egenskab og med samme titer, som det i oprytningsforsøget anvendte B-serum. Agglutinationen af de oprystede blodlegemer i O-serum er uden karakteristisk billede og svagere end agglutinationen af de »ubehandlede« blodlegemer. Det synes heraf at fremgaa, at visse O-seras agglutininindhold, der efter titerbestemmelse er lige saa stor som i B-sera, dog er i stand til at agglutinere svagere agglutinable blodlegemer, end de tilsvarende B-sera er i stand til. Et forhold, der meget vel kan skyldes en forskel i aviditet, men som dog ikke kan jævnføres med forholdet mellem iso-B-sera og anti-A-immunsera, hvori A₃-blodlegemer som omtalt agglutinerer meget svagt.

Denne egenskab ved O-sera gælder kun en mindre del af disse og er ikke knyttet udelukkende til O-serums titer, idet der mellem 2 O-sera med samme titer kan være den samme forskel i agglutination af A₃-blodlegemer som ovenfor omtalt mellem O- og B-serum. Hovedparten af O-sera agglutinerer A₃-blodlegemer som B-sera, en mindre del som ovenfor omtalt, og resten viser en mere eller mindre stor tilbøjelighed til udviskning af A₃-blodlegemernes karakteristiske agglutinationsbillede.

O-serum 95.

Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1 16	1 32	1 64	1 128
A ₂ (H.)	++++	++++	++++	+++	++	+	±	0
A ₃ (W.)	+(+)	+	+	±	±	sp	0	
A ₄ (J.)	++++	+++	+(+)	±	±	0		
A ₅ (Clara)	+++	+(+)	±	sp	0			

O-serum 100.

Blodl.	1.1	1/2	1/4	1/8	1 16	1 32	1 64	1/128
A ₂ (H.)	++++	++++	++++	+++	+(+)	+	±	0
A ₃ (W.)	[+]	[+]	[±]	[±]	sp	0		
A ₄ (J.)	+++	++	+	+	0			
A ₅ (Clara)	+(+)	+	+	0				

Skema 45.

Denne forskel i O-sera kommer ogsaa frem ved agglutinationen af A₁- og A₅-blodlegemer, idet disse agglutinerer tydeligt kraftigere i de O-sera, hvor A₃-blodlegemernes karakteristiske agglutinationsbillede er udvisket, end i de O-sera, der agglutinerer A₃-blodlegemer som B-sera. I skema 45 er angivet forholdet mellem agglutinationen af A₂-, A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer i 2 O-sera, hvoraf O-serum 95 repræsenterer den type, der agglutinerer A₃-blodlegemer uden det karakteristiske billede, og O-serum 100 den type, der agglutinerer A₃-blodlegemer som B-sera.

O-serum af karakter som 95 agglutinerer endvidere A₄ og A₅ kraftigere end et B-serum med tilsvarende titer. I skema 46 er udtitreret et B-serum og et O-serum for A₂-, A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer.

B-serum Johs.							
Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
A ₂ (H.)	++++	+++	++	+(+)	+	±	0
A ₃ (W.)	[+]	[±]	[±]	sp	sp	0	
A ₄ (J.)	++	+	±	0			
A ₅ (Clara)	±	0					

O-serum H.							
Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
A ₂ (H.)	++++	+++	+++	++	+	±	0
A ₃ (W.)	+	±	±	sp	sp	0	
A ₄ (J.)	+++	++	+	±	0		
A ₅ (Clara)	+(+)	+	±	0			

Skema 46.

Fischer og Hahns iagttagelse, at nogle O-sera agglutinerer »den svage A-receptor« bedre end B-sera, stemmer med den her beskrevne forskel i O-seras evne til at agglutinere A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer, og observationen er forenelig med min foran fremsatte opfattelse, hvorefter Fischer og Hahns tilfælde har været en type A₄, og ikke nogen type A₃.

KAPITEL VI

IMMUNISERINGSFORSØG MED A_2 -, A_1 - OG A_2 -BLODLEGEMER

1. Tidligere undersøgelser over immunisering med A-blodlegemer.

I 1921 fandt *Hooker og Anderson* (54), at der ved immunisering af kaniner med blodlegemer af type A kunde fremkaldes antistofdannelse med specifik agglutinerende virkning paa A-blodlegemer. Forfatterne anvendte 5 forsøgsdyr og fandt hos de 2 specifikke immunantistoffer. Grunden til, at kun 2 af kaninerne dannede anti-A, kunde forfatterne ikke forklare.

Med hensyn til en forskel i A_1 - og A_2 -blodlegemers evne til ved immunisering at fremkalde antistoffer fandt *Akune* (1) i 1931, at A_1 -blodlegemer fremkaldte en kraftigere antistofproduktion end A_2 , men at de dannede sera var ensartede. *Klopstock* (59) bekræftede i 1932 *Akunes* undersøgelser, men fandt ingen svagere antigenvirkning af A_2 -blodlegemer. Ensartet immuniseringseffekt af A_1 - og A_2 -blodlegemer fandt ogsaa *Thune Andersen* (3) hos egnede kaniner, og han paaviste, at begge arter sera forholdt sig fuldstændig ens overfor A_1 - og A_2 -blodlegemer, idet titeren for begges vedkommende var højere for A_1 - end for A_2 -blodlegemer, og der krævedes større mængder A_2 - end A_1 -blodlegemer til at opnaa den samme absorptionseffekt, og i serum, fremstillet ved immunisering med A_2 -blodlegemer, kunde ogsaa efter absorption paavises en agglutininrest, der kun agglutinerede A_1 -blodlegemer. Tilsvarende resultat fandt *Flamand-Christensen* (5) ved sammenlignende immunisering med A_1 - og A_2 -blodlegemer. *Torben Andersen* (2) har vist, at sera, fremstillet ved immunisering med A_2 -blodlegemer, indeholder de samme partial F_A -antistoffer som sera, fremstillet med A_1 -blodlegemer. F_A -antigenet er den af *Thomsen* indførte betegnelse for det i faareblodlegemer og menneskeblodlegemer af type A fælles heterogenetiske antigen (*Schiff og Adelsberger* (89)), der efter *Torben Andersens* undersøgelser ikke omfatter eet enkelt, men flere partialantigener, hvoraf eet findes

hos alle faar, medens desuden 4 forekommer i varierende antal i de forskellige faars blodlegemer. Flamaud-Christensen har endelig vist, at der ved immunisering med A_1 - og A_2 -blodlegemer fremkaldes kvalitativt de samme partial-antistoffer, saavel mod F_A - som ikke- F_A -antigenfraktionerne. Ikke- F_A -antistoffractionen er antistoffet, der er til rest, naar det fremstillede serum er absorberet med O-blodlegemer for at fjerne de artsspecifikke antistoffer, og med faareblodlegemer for at fjerne F_A -antistoffet. Ikke- F_A -partialantigenet er ogsaa af Thomsen (111) benævnt A sensu strictiori. Det forekommer kun hos mennesker og hos antropoide aber af samme type.

Fischer og Hahn (20) har ved immunisering af en kanin med præformeret anti-A i serum med 3 gange intravenøse injektion af de svagt receptorudstyrede blodlegemer kunnet vise en betydelig stigning i kaninserumets anti-A-titer. Det fremstillede immun-serum havde den samme forskel i titer overfor A_1 og A_2 og de til immunisering anvendte blodlegemer, som ethvert andet ved immunisering med A_1 - eller A_2 -blodlegemer fremstillet serum viste. Endvidere var det ikke ved absorption og afsprængning muligt at paavise en antistoffraction med elektiv virken paa de svage A-blodlegemer. Konklusionen af disse undersøgelser, er, at der ved immunisering med A_1 - og A_2 -blodlegemer samt med de svagt A-receptorudstyrede blodlegemer, der er omtalt af Fischer og Hahn og som sandsynligvis er A_4 , ikke kan paavises nogen forskel i antigenfunktion, for saa vidt som de ved immunisering fremkalder kvantitativt og kvalitativt ensartede antistoffer.

Allerede af Hooker og Andersons (54) immuniseringer fremgik, at ikke alle kaniner syntes lige egnede til antistofdannelsen. Døtler (17), der i 1935 bekræftede Schiff og Adelsbergers undersøgelser, at der mellem menneske A-blodlegemer og faareblodlegemer fandtes et partielt receptorfællesskab (F_A), viste, at saavel ved immunisering af kaniner med faareblodlegemer som med menneskeblodlegemer syntes dannelsen af specifikke A-antistoffer at afhænge af, hvorvidt der kunde paavises præformerede A-antistoffer i kaninernes serum. Witebsky (119) viste, at nogle kaniners organer indeholdt A-antigen, idet alkoholisk organekstrakt gav komplementbinding med menneske A-immunsera, og senere viste Hara (41), at disse kaniner ogsaa i serum indeholdt A-antigen. Samtidig havde Mai (71) vist, at kun kaniner med ikke-A-prægede organer havde præformeret anti-A i serum, og ved immunisering med A-blodlegemer var i stand til at danne anti-A. Stuart (99) og medarbejdere har fundet, at 39 % af 422 kaniner indeholdt anti-A i serum, og at tilstedeværelsen af anti-A var tilstrækkelig indikator for kaninernes evne til anti-A-produktion. Medens de ovennævnte forfattere opfatter kani-

nernes evne til A-antistofdannelsen ved immunisering med A-blodlegemer som et enten-eller, mener *Thomsen* (111), at kaniner i alle tilfælde er i stand til at danne antistof mod den for menneskeblodlegemer særegne fraktion, A sensu strictiori, og endvidere paaviser han, at kaniner næppe kategorisk kan deles i 2 grupper med eller uden A-antigen i organerne og tilsvarende uden eller med præformeret anti-A i serum, men at forholdet snarere er det, at der gives kaniner med mere eller mindre A-antigen, uden at der kan trækkes en skarp grænse, og at forholdet mellem præformeret antistof og antigen er alternerende, saaledes at høj præformeret antistoftiter er udtryk for færre antigenfraktioner i serum og organer. Flamand-Christensen har delvis kunnet bekræfte dette, idet han finder, at en høj præformeret anti-A-titer sædvanligvis vil være ledsaget af en evne til kraftig antistofdannelse, hvorimod dyr med en lav præformeret anti-A-titer i reglen ikke har den evne. Kaninernes evne til antistofdannelse beror desuden paa konstitutionelle ejendommeligheder, idet deres evne til ved immunisering med O-blodlegemer at danne artsspecifikt antistof efter Flamand-Christensen er meget forskellig.

Egne immuniseringsforsøg.

Til undersøgelse af A₃-, A₄- og A₅-blodlegemers evne til ved indsprøjtning paa kaniner at danne A-antistoffer er foretaget immunisering af 20 kaniner, hvoraf 4 er immuniseret med A₃-blodlegemer, 8 med A₄- og 8 med A₅-blodlegemer. Immuniseringen er foretaget paa den maade, at kaninerne hver anden dag i 3 uger har faaet en intravenøs injektion af 1 ccm 50 % blodlegemesuspension. 6 dage efter sidste indsprøjtning er serum undersøgt for indhold af A-antistof, idet kaninserum er fortyndet 1 : 20 og derefter absorberet med OMN-blodlegemer for at fjerne de artsspecifike antistoffer og eventuelt dannet anti-M og/eller anti-N. Det absorberede serum er derefter udtitreret for A₁-blodlegemer, og titeren er anvendt som maal for antistofmængden. Endvidere er de absorberede sera alle udtitreret for A₁-, A₂-, A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer. Til sammenligning er et serum K. 19., fremstillet ved immunisering med A₁-blodlegemer udtitreret for de samme blodlegemer.

Ca. 1 uge efter første immuniserings afslutning er kaninerne atter immuniseret, dog saaledes, at kun det halve antal indenfor hver gruppe er immuniseret med de tidligere anvendte blodlegemer, henholdsvis A₃, A₄ og A₅. Den anden halvdel indenfor hver gruppe er nu immuni-

seret med A₁-blodlegemer. Den anden immunisering er foretaget paa samme maade som den første, baade med hensyn til varighed og enkelt-dosis' størrelse. Efter anden immuniserings afslutning og 6 dage senere er serum fra kaninerne atter undersøgt paa samme maade som efter første immunisering.

De 20 kaniner, der er anvendt, er af almindelig landrace (avlede paa Statens Seruminstitut). Forinden immuniseringen er kaninernes indhold af præformeret anti-A undersøgt paa den maade, at serum efter inaktivering er udtitreret for A₁- og O-blodlegemer, og en højere titer for A- end for O-blodlegemer er taget som udtryk for indhold af anti-A. De 20 kaniner er udvalgt blandt 40, idet der saa vidt muligt udelukkende er taget kaniner med præformeret anti-A-indhold.

I skema 47 er angivet kaninseraenes anti-A-titer efter første og anden immunisering. Titerne er som omtalt bestemt ved udtitrering af

	Kanin Nr.	Immuniseret med blodlegem. af type:		Titerforskel mel- lem A- og O-blodl. før immunisering	Anti-A-titer efter 1. im- munisering	Anti-A-titer efter 2. im- munisering
		1. gang	2. gang			
Gruppe	43	A ₃	A ₁	2 ¹	20	20
1.	46	A ₃	A ₁	0	20	20
	47	A ₃	A ₃	2 ⁴	320	640
	48	A ₃	A ₃	2 ⁴	160	320
Gruppe	33	A ₄	A ₁	2 ³	320	640
2.	34	A ₄	A ₁	2 ²	20	40
	37	A ₄	A ₁	2 ²	20	40
	38	A ₄	A ₁	2 ²	320	1280
	39	A ₄	A ₄	2 ²	20	20
	40	A ₄	A ₄	2 ²	320	320
	41	A ₄	A ₄	2 ⁶	320	160
	42	A ₄	A ₄	2 ⁵	160	160
Gruppe	14	A ₅	A ₁	2 ¹	20	320
3.	15	A ₅	A ₁	2 ³	320	5120
	18	A ₅	A ₁	2 ²	20	80
	22	A ₅	A ₁	2 ³	160	1280
	23	A ₅	A ₅	2 ²	20	20
	24	A ₅	A ₅	2 ²	40	80
	25	A ₅	A ₅	2 ³	160	160
	28	A ₅	A ₅	2 ⁶	160	160

Skema 47.

seraene efter fortynding 1 : 20. Den herved fremkomne titer multipliceret med 20 er det i skemaet angivne tal.

Det fremgaar af skema 47, at der i det overvejende antal tilfælde kun er sket en forholdsvis ringe stigning i anti-A-titeren, saavel efter første som efter anden immunisering. Efter første immunisering har godt 50 % af kaninerne indenfor hver gruppe givet en tydelig stigning i agglutininets titer til maksimalt 320. Den fortsatte immunisering med A₃, A₄ og A₅ har ikke givet yderligere titerstigning. Af de kaniner, der fortsat er immuniseret med A₁-blodlegemer, har een, K. 38, indenfor gruppe 2, og to, K. 15 og K. 22, indenfor gruppe 3 givet en tydelig yderligere stigning til henholdsvis 1280, 5120 og 1280, og endvidere har K. 14 og K. 18 givet en stigning fra henholdsvis 20 til 320 og 20 til 80. Spørgsmaalet, om de svage A-typer kan siges at besidde en svagere immuniseringseffekt end A₁, kan efter de foreliggende resultater næppe afgøres. Ganske vist foraarsager den fortsatte immunisering med A₁ i de omtalte tilfælde en betydelig stigning i antistofdannelsen, langt over, hvad der opnaas med A₃, A₄ eller A₅, men det kan lige saa vel skyldes konstitutionelle ejendommeligheder hos kaninerne. Skulde der foreligge en forskel i immuniseringseffekten, vilde man forvente, at den meget svage A-receptor, A₅, skulde virke betydelig svagere immuniserende end A₃, der i receptorstyrke næsten naar op paa højde med A₂-blodlegemer. Men saavel efter første som anden immunisering er der kun en ringe forskel i de ved immunisering med A₃-blodlegemer og de ved immunisering med A₅-blodlegemer opnaaede titerværdier.

Ved udtitrering af anti-A-immunseraene efter første og anden immunisering for A₁-, A₂-, A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer viste forskellen i titer og agglutinationsstyrke mellem blodlegemerne af de forskellige typer sig at svare til forholdene i et immunserum, fremstillet ved immunisering med A₁-blodlegemer. A₃-blodlegemerne agglutinerede paa-faldende svagt og i det karakteristiske billede, saavel i sera fremstillet ved immunisering med A₃- som med A₄- og A₅-blodlegemer. Ingen af seraene gav med de homologe blodlegemer forholdsvis kraftigere agglutination end med de øvrige blodlegemer. Som eksempel er i skema 48 anført udtitreringer i serum fra K. 48, K. 40, K. 25 og K. 38 efter anden immunisering.

De ved immunisering med A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer fremstillede sera er saaledes kvantitativt og kvalitativt ens. Den fortsatte immunisering med A₁-blodlegemer har i enkelte tilfælde forøget mængden af antistof, men serum har bevaret den kvantitative forskel i agglutinationen af blodlegemer fra de forskellige A-typer. Ejendommeligt at iagttage er, at A₃-blodlegemer, selv i serum fremstillet ved immunisering

Kanin-serum nr. 48. Immuniseret med A₃-blodlegemer.
1 : 20. Abs. m. OMN-blodlegemer.

Blodl.	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
A ₁	++++	++++	+++	++	±	0		
A ₂	++++	+++	++	+(+)	sp	0		
A ₃	[±]	[±]	[±]	sp	0			
A ₄	+++	++	+	0				
A ₅	+(+)	+	sp	0				

Kanin-serum nr. 40. Immuniseret med A₄-blodlegemer
1 : 20. Abs. m. OMN-blodlegemer.

A ₁	++++	+++	++	±	0
A ₂	+++	++	±	0	
A ₃	[±]	[±]	sp	0	
A ₄	+(+)	±	0		
A ₅	sp	0			

Kanin-serum nr. 25. Immuniseret med A₅-blodlegemer
1 : 20. Abs. m. OMN-blodlegemer.

A ₁	++++	++	+	±	0
A ₂	+++	++	±	0	
A ₃	[±]	[±]	0		
A ₄	+(+)	±	0		
A ₅	±	0			

Kanin-serum nr. 38. Immuniseret med A₄- og A₁-blodlegemer
1 : 20. Abs. m. OMN-blodlegemer.

A ₁	++++	++++	++++	++++	+++	++	±	0
A ₂	++++	++++	+++	+++	++	±	0	
A ₃	[+]	[±]	[±]	[±]	[±]	0		
A ₄	++++	+++	++	+	±	0		
A ₅	+++	++	±	sp	0			

Skema 48.

med disse, agglutinerer i det sædvanlige, karakteristiske billede og paa-faldende svagt, et forhold, der yderligere tyder paa, at uafhængig af, hvilken A-type der anvendes til immunisering, danner kaninerne et ensartet sammensat anti-A.

KAPITEL VII

UNDERSØGELSER OVER ET ISOLERET TILFÆLDE AF EN SVAG A-RECEPTOR, A_x .

Blandt de omtalte typebestemmelser paa Statens Seruminstitut var der en, hvor blodlegemerne hverken ved første eller anden bestemmelse agglutinerede med iso-B-sera, men hvor der i serum kun kunde paavises anti-B. I alle de øvrige bestemmelser paa Statens Seruminstitut og paa Retsmedicinsk Institut har der som omtalt altid været overensstemmelse mellem blodlegemereceptor og serumagglutinin, og under indtrykket af meget svage A-receptorers eksistens undersøgte jeg derfor denne med henblik paa mulig A_5 -receptor eller eventuel endnu svagere receptor. Ved undersøgelse i kraftigt iso-B-serum og i anti-A-immunserum agglutinerede blodlegemerne ogsaa svagt. Familieundersøgelse gav intet holdepunkt for en arveligt betinget receptor, og de serologiske reaktioner indicerede ikke at opfatte den som et 6. led i A-rækken, hvorfor den maa betragtes som et isoleret tilfælde og i det følgende vil blive betegnet A_x .

Ved en agglutinationsundersøgelse viste A_x -blodlegemer sig at agglutinere i de meget agglutininrige iso-B-sera med omtrent samme intensitet som A_5B blodlegemer. Nogen direkte sammenligning foreligger ikke, men agglutinationen var kun paaviselig i serum J (titer 1000 til 2000) og i serum U (titer 512), og agglutinationen var stærkere i serum J end i serum U og i styrke svarende til den iagttagne agglutination af A_5B i de samme sera. I anti-A-immunsera agglutinerede A_x -blodlegemer ligeledes og af styrke som A_5B . At det i immunseraene ikke har drejet sig om agglutination med ikke-anti-A-agglutinin, sandsynliggjordes af, at immunseraene ikke gav reaktion med blodlegemer fra 10 personer af type O. Ved sammenligning med A_5 agglutinerede A_x -blodlegemer i O-sera svagere end disse, men i styrke parallelt med A_5 -blodlegemer, saaledes at i de O-sera, hvor A_5 agglutineredes kraftigere end i B-sera, forøgedes agglutinationsintensiteten af A_x ogsaa forholdsvis. Ved absorptionsforsøg var det ikke muligt trods absorption med

1 vol. blodlegemer at paavise noget titerfald ved udtitrering med A_1 - eller A_2 -blodlegemer. En ringe aftagen i agglutinationsintensiteten i de tiltagende fortyndinger af det absorberede serum var ikke mere end, hvad en samtidig foretagen absorption med O-blodlegemer fremkaldte.

I anti-O-holdige oksesera frembød A_x -blodlegemer den ejendommelighed, at de overhovedet ikke agglutinerede i disse og ved absorption ikke var i stand til at fjerne anti-O. Da A_x er undersøgt gentagne gange i løbet af et aar, er det mindst 10 anti-O-holdige oksesera, der ikke har kunnet agglutinere A_x -blodlegemer, medens agglutinationen med O-blodlegemer har været af styrke fra ++ til +++ paa p'ade. Ifølge de tidligere omtalte teoretiske overvejelser over O-substansens udvikling skulde man forvente en tydelig paaviselig O-receptor hos saa svag en A-receptor.

En svækkelse af blodlegemernes agglutinabilitet i al almindelighed kan naturligvis forklare den meget svage agglutination i anti-A-sera og manglende agglutination i de svagere anti-O-sera, men ikke den manglende absorptionsevne. Iøvrigt har gentagne undersøgelser paa frisk udtagne blodprøver stadig vist det samme forhold, og endvidere har agglutinationsundersøgelse i anti-M- og anti-N-sera vist, at blodlegemerne var af type MN og agglutineredes med samme styrke som kontrol-MN-blodlegemer.

Ved gentagne undersøgelser af serum fra A_x har aldrig kunnet paavises anti-A, end ikke ved 4° , medens serum paa plade gav maksimal agglutination mod B-blodlegemer.

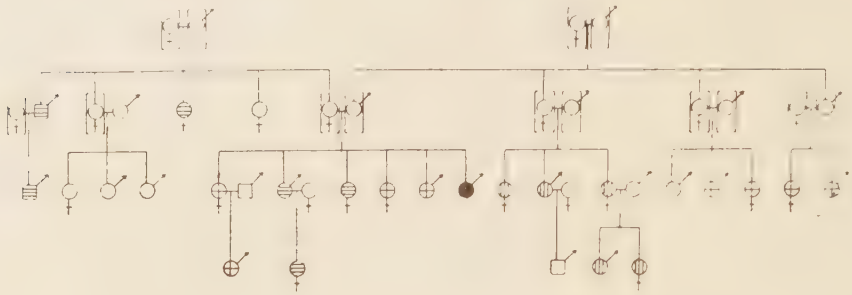
Endvidere er spyttets hæmmende virkning paa agglutinationen i anti-A- og anti-B-serum undersøgt flere gange, og det har herved konstant vist en kraftig hæmmende virkning paa agglutinationen i B-serum, hvilket fremgaar af skema 49.

			Hæmningstiter n											
	isoserum	blodl.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Spytprøve fra ♂ H. type A_x .	anti-A	A_1	0	0	0	0	0	0	0	0	±	+	++	+++
	anti-A	A_2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	+
	anti-B	B	++	+++	+++									+++

Skema 49.

Spyt fra A_x viser saaledes et A-antigenindhold, der er paa højde med A-antigenindholdet i spyt fra A_1 - og A_2 -udskillere, og svarer absolut ikke til de værdier, der er fundet ved svage A-typer, A_4 og A_5 .

Der er foretaget typebestemmelse af familien, og typefordelingen fremgaar af stamtavlen:



Signaturforklaring: $\oplus$ Type O. $\ominus$ Type A, $\omin�$ Type A₂ $\bullet$ Type A_x $\square$ Type B
 $\equiv$ --- A₂B. O ikke undersøgt $\square$ død

Det ses heraf, at A_x har 5 søskende, hvoraf 2 er A₂ og 3 O. De 2 A₂ gav i alle retninger normale reaktioner, indeholdt intet irregulært α_1 , gav samme reaktion med anti-O-serum som standard A₂-blodlegemer og absorberede som standard A₂-blodlegemer. De 3 O-personers blodlegemer gav alle kraftigere agglutination med anti-O end de 2 A₂, og i serum paavistes et kraftigt anti-A og anti-B. Blodlegemerne gav ingen agglutination med de sera, hvori A_x agglutinerede. Der kunde kun undersøges spyt fra den ene af de 3 O-personer. Spyttet gav ingen hæmning af agglutinationen i anti-A- og anti-B-serum.

Forældrene var døde. Skal A_x bero paa et selvstændigt allelomorft A-gen, maa forældrenes genotyper have været A₂O $\times$ A_xO. A_x's 2 A₂-søskende kan derfor være genotypisk enten A₂O eller A₂A_x, men desværre havde kun den ene et barn, og dettes type A₂ gav ingen oplysning om faderens genotype. Paa A_x's modrene side er kun undersøgt 2 personer, der var typisk A₂ og A₂B. Paa fædrene side, hvor A_x efter hypotesen derefter skulde forekomme, var alle søskende døde, og undersøgelse af deres børn gav ingen holdepunkter for en A_x-types eksistens i denne familie.

Efter familieundersøgelsen har muligheden af et selvstændigt gen for A_x ikke kunnet bekræftes eller afkræftes.

De serologiske reaktioner passer imidlertid ikke med at indrullere A_x som et 6. led i A-rækken, idet den manglende anti-O-reaktion og det kraftige A-antigenindhold i spyt er i modstrid med den fra A₃ til A₅ iagttagne aftagen af A-antigenindhold i spyt, og den for alle 3 typers

vedkommende paaviste kraftige agglutination med anti-O-serum. Endvidere vil manglende irregulært agglutinin i serum ved svagere typer end A_5 ikke være at forvente, i alt fald ved de lave temperaturer, naar den tiltagen fra A_3 til A_5 , som er iagttaget, stadig skal fortsættes. Med nogen reservation kan man maaske derfor gøre gældende, at det manglende irregulære agglutinin ved A_x ogsaa taler imod, at den opfattes som en 6. allelomorft A-egenskab.

Spørgsmaalet er derfor, om ikke A_x skal opfattes som en defekt A-type, — efter hans søskendes typer formentlig A_2 — hvor kun blodlegemeantigenet og dermed sandsynligvis hele det alkoholopløselige antigensystem blot ikke er kommet phänotypisk til udvikling, beroende enten paa bortfald af normalt forekommende gener for det alkoholopløselige antigensystems udvikling eller paa indvirken af et receptor-modificerende, in casu afsvækkende gen paa det alkoholopløselige antigensystem. Familieundersøgelsen har ikke kunnet bestyrke eller afkræfte den sidste mulighed, at det skulde dreje sig om et arveligt betinget, receptormodificerende gen.

G. Hartmann er inde paa den tanke, at det alkoholopløselige antigensystem, ligesom det vandopløselige, foruden blodtypegenerne kræver komplementære geners tilstedeværelse for at naa sin fulde udvikling. Med henblik paa muligheden af at finde tilfælde, hvor det alkoholopløselige antigensystem ikke er udviklet, men det vandopløselige er veludviklet, har hun undersøgt spyt fra 50 personer af type O og ventrikelsekret fra en del personer, ligeledes af type O, men har ikke fundet paaviseligt antigenindhold i de undersøgte sekreter.

Tilfælde af rudimentær udvikling af det alkoholopløselige antigensystem maa dog ogsaa antages at være meget sjældne paa grund af stabiliteten i blodtypernes arvegang. Kun eet tidligere beskrevet tilfælde, det *Haselhorstske* tilfælde, moder A_2B , barn O, kan lede tanken hen paa en mangelfuld udvikling af det alkoholopløselige antigensystem hos barnet, og med A_x in mente vil det være naturligt at antage, at det er A-antigenet, der er mangelfuldt udviklet, og at det skulde dreje sig om en type A_x . Resultatet af typebestemmelse af barn og moder er, som omtalt i indledningen, bekræftet af Landsteiner, Schiff og Sachs. Blodprøver fra barnet blev undersøgt flere gange, indtil barnet var 2 aar. Hverken ved absorptions- eller ved agglutinationsundersøgelser kunde paavises nogen reaktion i anti-A- eller anti-B-sera. I barnets serum fandtes baade anti-A og anti-B, hvis styrke dog ikke er angivet. Agglutinationsundersøgelse i anti-O-holdigt serum og forsøg paa bestemmelse af antigenindhold i sekret og ekskret er ikke foretaget. I 1934 (barnet var da ca. 5 aar gl.) har Haselhorst atter foretaget typebestemmelse af

barnet. Resultatet er omtalt af *Moureau* (75), der kun angiver, at der ikke paavistes receptorer i barnets blodlegemer.

Den eneste forskel, der efter de foreliggende undersøgelser kan siges at være mellem barnets typeegenskaber og A_x , er det paaviste anti-A-agglutinin i barnets serum.

Spørgsmaalet er, om tilstedeværelsen af dette agglutinin kan medføre, at barnets type ikke opfattes som A_x .

Det fremgaar af de førømtalte undersøgelser over de irregulære agglutininers optræden hos A_4 - og A_5 -personer, at den af *Friedenreich* og *Waal* fremsatte formodning om en hyppigere optræden af irregulært α_1 hos personer med svage A-receptorer fuldstændigt har kunnet bekræftes.

Den hyppigere optræden af irregulært α_1 hos A_4 - og A_5 -personer end hos A_2 - og A_2B -personer er tilsyneladende ikke alene betinget af et ringere antigenindhold i blodlegemerne og dermed formentlig i hele det alkoholopløselige antigensystem, men der kan tillige paavises et stærkt fald i antigenmængden i spyt og dermed formentlig i hele det vandopløselige antigensystem hos A_4 - og A_5 -personer.

At der ved undersøgelsen af serum fra ca. 60 A_3 -personer ikke er paavist irregulært α_1 , virksomt ved stuetemperatur, er fuldt foreneligt med, at udviklingen af saavel det vand- som det alkoholopløselige antigen er bestemmende for den hyppighed, hvormed det irregulære α_1 optræder, idet antigenmængden saavel i blodlegemer som i spyt fra A_3 -personer næsten er paa højde med antigenmængden hos A_2 -personer.

Er det vandopløselige antigensystems udvikling af betydning for fremkomsten af irregulært α_1 , saa forklarer det, at der ikke kan paavises irregulært α_1 hos A_x , hvor antigenmængden i spyt er paa højde med de kvanta, der er paavist i spyt hos A_2 -personer, der er udskillere, og det *Haselhorstske* O-barn kan ikke være A_x , da der i dets serum er paavist et anti-A, hvis styrke ganske vist ikke er angivet, men som dog har været af en saadan karakter, at det ikke har givet anledning til særlige overvejelser.

Da jeg kun har haft lejlighed til at undersøge eet tilfælde af type A_x , er dette forsøg paa en adskillelse mellem A_x og det *Haselhorstske* O-barn naturligtvis af en begrænset værdi, og det maa i høj grad ønskes, at det *Haselhorstske* tilfælde maa blive underkastet en fornyet undersøgelse med henblik paa muligt antigenindhold i sekret og reaktion med anti-O-holdigt serum.

Angaaende forholdet mellem vandopløseligt antigen i sekret og tilstedeværelsen af anti-A i serum foreligger nogle undersøgelser af *G. Hartmann* (45), der paaviser, at der hos okser altid findes et anti-A

i serum og samtidigt A-antigen i spyt, der reagerer med serums anti-A. Anti-A-agglutininet i serum forholder sig fuldstændigt som anti-A-agglutininet i iso-B-sera overfor A-antigenet i menneske- og oksespyt.

Hartmann finder imidlertid en tydelig omvendt korrelation mellem antigenmængden i spyt og anti-A-mængden i serum, saaledes at der ved store anti-A-mængder i serum kun paavises ringe A-antigenindhold i spyt, og vice-versa.

Tendensen er den samme, som er iagttaget mellem de svage A-typers indhold af vandopløseligt antigen i spyt, og intensiteten og hyppigheden i optræden af irregulært α_1 i serum.

At forholdet ikke er fuldstændig ensartet, beror sikkert paa, at den betydning, det alkoholopløselige antigen har for samtidig optræden af det homologe antistof, fuldstændigt falder væk for oksernes vedkommende, idet der intet alkoholopløseligt antigen kan paavises i organer og blodlegemer hos okser.

KAPITEL VIII

DE SVAGE A-TYPERES PRAKTISKE BETYDNING FOR RETSMEDICINEN OG FOR KLINIKKEN

1) Betydning for retsmedicinen.

De svage A-receptorers praktiske anvendelighed i medico-forensisk øjemed er afhængig af den sikkerhed, hvormed typediagnosen stilles, og af den opstillede arvehypoteses rigtighed. De problemer, man derfor særligt maa beskæftige sig med, bliver de differentialdiagnostiske vanskeligheder ved typebestemmelsen og de konsekvenser, en eventuel fejlbestemmelse vil medføre.

For A_3 -typens vedkommende vil alene kendskabet til det ejendommelige agglutinationsbillede i iso-B-sera og som differentialdiagnostikum særlig det svage og ejendommelige agglutinationsbillede i anti-A-immunsera sikre bestemmelsen.

Muligheden for at bestemme A_3 som O, respektivt A_3B som B, maa anses for udelukket, naar de anvendte testsera har kunnet paavise A_2B med sikkerhed, idet ialtfald nogle af A_3 -blodlegemerne som vist agglutineres kraftigere end A_2B -blodlegemerne. Endvidere vil kontrolundersøgelsen af serum være en støtte for A-diagnosen, idet der ikke i noget tilfælde er paavist irregulært agglutinin (α_1), virksomt ved stuetemperatur.

Man maa antage, at A_3 tidligere, da A_3 -blodlegemernes agglutinationsbillede ikke var kendt, er blevet bestemt som A_2 , idet absorptions-
evnen jo som omtalt kun er lidt svagere end A_2 og kraftigere end A_2B , og der er kraftig reaktion i anti-O-holdigt serum.

Bestemmelsen af A_3 som A_2 vil ikke kunne medføre fejlagtige udelukkelser i paternitetssager.

I de tilfælde, hvor moderen var »ikke-A«, barnet A_2 og den udlagte fader A_3 , men bestemt som A_2 , vilde dette medføre en udtalelse, hvorefter der intet er til hinder for hans faderskab, endskont han efter den paaviste arvegang ikke kan være fader, da en A_3 ikke kan faa afkom, der er A_1 eller A_2 .

Betragter man den fundne arvegang ved undersøgelsen af de omtalte 26 A_3 -familier som tilstrækkeligt belyst til anvendelse i retsmedicinen, betyder udvidelsen af blodtypesystemet med A_3 -typen, der udgør ca. 1 promille af A-gruppen, kun en yderst ringe forøgelse af udelukelsesmulighederne. Paa den anden side berettiger de sjældne tilfælde, hvor barnet er A_3 og en af de udlagte fædre A_3 , netop paa grund af typens sjældenhed, til en mere positiv udtalelse end blot den, at der intet er til hinder for hans faderskab.

Bestemmelsen af A_4 som A_2 er som omtalt sket 2 gange paa Retsmedicinsk Institut, og denne mulighed maa anses for stor, idet den eneste vejledning, man har til sikring af A_4 -bestemmelsen, er, at A_4 er lidt svagere end A_2B . For ved den kvalitative agglutinationsundersøgelse at sikre sig paavisning af A_4 maa man have et relativt svagt anti-A-serum, hvori forskellen mellem A_2 og A_4 er iøjnefaldende i modsætning til forholdet i de stærke sera, hvor denne forskel forsvinder (se skema 24). En absorptionsundersøgelse vil bekræfte diagnosen.

Bestemmelsen af A_4 som A_2 vil i lighed med bestemmelsen af A_3 som A_2 ikke medføre fejlagtige udelukkelser i paternitetssager, men kan i lighed med forholdet hos A_3 i sjældne tilfælde medføre, at en mand, der er type A_4 , men er bestemt som A_2 , udlægges som fader til et A_2 -barn.

Faren for at bestemme A_4 som O er større end for A_3 's vedkommende, idet dens bestemmelse kræver stærkere anti-A-sera, og endvidere forekommer hyppigt irregulært α_1 , der ved kontrolbestemmelsen af serum kan give tydelig agglutination med A_1 -testblodlegemer og vanskeliggøre A-diagnosen.

Med hensyn til A_5 -typen vil den svage agglutination af blodlegemerne i et stærkt anti-serum ved den kvalitative agglutinationsundersøgelse sikre dens diagnosticering, der yderligere kan underbygges ved paavisning af dens meget svage absorptionsevne.

Muligheden for at bestemme A_5 som O vil være meget stor, hvor der ikke anvendes testsera med en titer paa 250 og derover. Kontrolundersøgelse af serum vil som vist i det overvejende antal tilfælde paa grund af indholdet af irregulært α_1 , give agglutination ved stuetemperatur med A_1 -testblodlegemer og i enkelte tilfælde ogsaa med A_2 -testblodlegemer, hvad der i høj grad bidrager til en fejlbestemmelse.

Muligheden for at bestemme A_4B og A_5B som B vil paa grund af B-receptorens hæmmende virkning paa A-receptoren være større end muligheden for at bestemme henholdsvis A_4 og A_5 som O.

Bestemmelsen af A_4 og A_5 som O, og A_4B og A_5B som B vil ikke medføre fejlagtige udelukkelser i paternitetssager, idet A_4 og A_5 efter de

foretagne undersøgelser maa antages at bero paa selvstændige gener og derfor aldrig kan faa afkom, der er A_1 , A_2 eller A_3 . I et eksempel som: moder »ikke-A«, barn A_1 , A_2 eller A_3 og den udlagte fader A_4 (A_5) vil den udlagtes faderskab efter teorien lige fuldt kunne udelukkes, hvad enten han bestemmes som O eller A_4 (A_5). I praksis gør det imidlertid en forskel, om den udlagte fader bestemmes som A_4 (A_5) eller O, idet han i første tilfælde vil blive udelukket efter A_1A_2 -systemet og i sidste tilfælde efter ABO-systemet, og den vægt, der tillægges en udelukkelse efter ABO-systemet, er betydelig større end den vægt, der tillægges en udelukkelse efter A_1A_2 -systemet.

Hvor saavel »fader« som barn er A_4 eller A_5 , vil en fejlagtig udelukkelse være mulig, dersom barnet bestemmes som A og »faderen« som O. Denne mulighed maa anses for ret usandsynlig, idet barnet som oftest vil blive undersøgt, inden A-receptoren har naaet sin fulde udvikling, og kan man ved den anvendte teknik bestemme barnet som A, vil »faderens« A-receptor ogsaa erkendes. Skulde man møde det uhyre sjældne tilfælde, hvor »faderen« er A_4B (A_5B) og barnet A_4 (A_5), er der mulighed for, at barnet bestemmes som A og »faderen« som B, idet B-receptorens hæmning af A er saa stærk, at A_4B (A_5B), til trods for, at A-receptoren hos barnet bestemmes, kan unddrage sig paaavisning.

Betydningen af udvidelsen af A-gruppen med A_4 og A_5 for udelukkelsesmulighederne i paternitetssager kan ikke helt bedømmes, idet disse typers hyppighed endnu ikke er fastlagt, og den opstillede arvegang ikke er saa stærkt underbygget som f. eks. A_3 -typens, men udelukkelsesmulighederne vil, da typerne utvivlsomt er meget sjældne, kun blive forøget i yderst ringe omfang, og som for A_3 -typens vedkommende vil der blot være mulighed for en mere positiv udtalelse i de sjældne tilfælde, hvor barnet og den udlagte fader begge er A_4 eller A_5 .

En ikke uvigtig følge af undersøgelserne er, at man gennem paa-visning af A_3 , A_4 og A_5 fjerner grundlaget for den frygt, at A_2 i forbindelse med B kan være saa svagt udviklet, at den ikke erkendes hverken ved agglutinations- eller absorptionsundersøgelse, idet de meget svage A-receptorer i forbindelse med B næppe er A_2 , men A_3 , A_4 eller A_5 . Den reservation, der er foretaget for at medinddrage ovennævnte mulighed ved faderskabsudelukkelser, maa nu anses for at være af yderst ringe rækkevidde.

Medens bestemmelsen af A_3 og A_4 som A_2 ikke kan medføre, at et faderskab fejlagtigt udelukkes, men i meget sjældne tilfælde kan bevirke, at en udlagt fader, der er A_3 eller A_4 , paalignes faderskabet til et A_2 -barn, saa stiller forholdet sig anderledes, hvor der, som i A_3 -

familien II., kan være tale om komplementære geners indvirken paa de allele gener, hvorved der er mulighed for, at A-forældre kan faa afkom med kraftigere udviklet A-receptor end forældrene, f. eks. at A_3 - og A_2 -forældre kan faa henholdsvis A_2 - og A_1 -afkom. Nu foreligger imidlertid kun een familie, hvor en saadan mulighed giver en naturlig forklaring paa fremkomsten af de iagttagne atypiske A_x -ere og det i familien forekommende brud paa arvegangen. Den fejlmulighed, som derfor indeholdes deri, maa anses for ringe og uden betydning, selvom den er forekommet i tidligere undersøgte sager, idet muligheden maa siges at være indeholdt i den formulering, hvori Retslægeraadet i sin vejledning af 18. 1935 ved bedømmelsen af blodtypebestemmelsens resultat har tillagt udelukkelsen efter A_1A_2 -systemet følgende værdi: For det første foretages kun udelukkelse efter A_1A_2 -systemet, hvor der foreligger fuldstændig typiske reaktioner, og for det andet kan et faderskab uforeneligt med A_1A_2 -systemet ikke anses for udelukket med biologisk vished, men blodtypebestemmelsens resultat kan betragtes som en omstændighed, der taler stærkt imod faderskabet.

Betragter man A_x , saaledes som det er anført i kap. VII, som et resultat af komplementære geners indvirkning paa et normalt A_2 -anlæg, er der mulighed for, at en person med en meget svag A-receptor kan faa afkom, der vil være af normal type A_2 . Risikoen for fejlagtige udelukkelser i paternitetssager er her en forveksling dels mellem A_x og den svage A_3 -type, der beror paa et selvstændigt A-gen, og dels med O.

Imidlertid er A_x -typens serologiske forhold saa afvigende fra A_5 -typen, at en adskillelse er mulig ved undersøgelse af antigenmængden i spyt og ved undersøgelse af blodlegemernes agglutination i anti-O-holdigt serum samt ved bedømmelsen af udviklingen af irregulært α_1 .

Muligheden for at bestemme A_x som O er tilstede, men manglende anti-A-agglutinin i serum kan i første række vække mistanke og supplerende undersøgelser (stærke iso-B-sera, anti-A-immunsera, Anti-O-sera, spytundersøgelse) vise, at det ikke drejer sig om en O-receptor.

Den saaledes tilstedeværende mulighed for at bestemme den sikkert uhyre sjældent forekommende A_x som O og deraf følgende mulighed for fejlagtig udelukkelse i paternitetssager efter ABO-systemet, maa i virkeligheden antages at kunne rummes i den reservation, som det Haselhorstske tilfælde har foranlediget ved udelukkelser efter ABO-systemet, og som i Retslægeraadets vejledning har følgende ordlyd: Et faderskab, uforeneligt med ABO-systemet, maa siges at være udelukket med saa stor vished, som en biologisk metode kan give, og kun ganske ekceptionelle, blodtypeundersøgelsen uvedkommende grunde kan be-

rettige til at se bort fra det ved blodtypeundersøgelsen fremkomne resultat.

De sjældne A-typer A_3 , A_4 og A_5 forøger kun de bestaaende udelukelsesmuligheder i paternitetssager i yderst ringe omfang. Paa den anden side berettiger deres sjældne forekomst til positive udtalelser i egnede tilfælde. Den risiko, som fejlbestemmelse af de svage A-typer og mulige komplementære geners optræden, indebærer for fejlagtige udelukkelser i paternitetssager, indeholdes fuldt ud i den værdi, som Retslægeraadet har tillagt blodtypebestemmelsen ved udelukkelser i paternitetssager.

2) Betydning for klinikken.

Med hensyn til de svage A-typers betydning ved blodtransfusioner, da vil man paa grund af den hyppige optræden af irregulært α_1 hos A_1 - og A_5 -personer anse disse for uegnede som donorer, selv om man næppe vil forvente, at det irregulære agglutinin, der i alle tilfælde er fundet uvirksomt ved 37° in vitro, skulde virke hæmolysende i nævneværdig grad in vivo. Indenfor A_1 - og A_2 -systemet synes de irregulære agglutininer uden betydning, idet der ifølge Wiener (117) ikke hyppigere optræder lettere transfusionstilfælde ved transfusioner indenfor A-typen, naar der ikke tages hensyn til A_1 - og A_2 -bestemmelse, end indenfor B- og O-typerne. At Seggel (95) blandt 2105 transfusioner finder alle iagttagne hæmolytiske tilfælde (ialt 7) blandt transfusionerne med type A, skyldes næppe irregulært α_1 , idet gentagne forligelighedsprøver foretaget kort efter transfusionerne ikke viste spor af agglutination eller hæmolyse.

Som recipient bør A_4 - og A_5 -personer, hvor der forekommer irregulært α_1 , fortrinsvis have transfusion fra personer af type A_2 eller fra universaldonorer af type O. Wiener omtaler ganske vist, at 2 patienter af type A_2 , der i serum havde irregulært α_1 med en titer paa 16 ved stuetemperatur, har faaet gentagne transfusioner fra personer af type A_1 uden reaktioner.

Muligheden for at overse A-receptoren hos personer af type A_4 , A_4B , A_5 og A_5B kan medføre, at A_1 - og A_5 -blod gives til en person af type O, og A_4B og A_5B til en person af type B. Faren for, at der herved kan opstaa transfusionssjock, er vel mulig, selv om det efter alt at dømme kan forventes, at de in vitro svagt agglutinable A-blodlegemer ogsaa in vivo kun vil hæmolysere svagt. Seggel (95) omtaler saaledes, at en

donor, der var A_2B med kraftigt udviklet irregulært α_1 , i 4 tilfælde paa grund af fejlbestemmelse blev anvendt som B. I de 3 tilfælde kom der ingensomhelst reaktion, i det 4de tilfælde fik patienten kulderystelse og temperaturstigning, men iøvrigt ingen tegn paa hæmolyse (icterus etc.). Der foreligger ikke beskrevet tilfælde af transfusionsschock forårsaget af, at A_2B -blodlegemer er givet til en recipient af type B paa grund af, at A_2B er bestemt som B, en fejlbestemmelse, der sikkert er sket i adskillige tilfælde.

RÉSUMÉ

Indledning.

I indledningen gives en oversigt over de undersøgelser, der har ført til en deling af A-gruppen først i A_1 - og A_2 -typerne og dernæst i A_3 - (Friedenreich) og A_4 - (Gammelgaard og Marcussen) typerne, og endvidere omtales en svag A-receptor, bestemt af Fischer og Hahn, og een bestemt som A_3 af O. Hartmann.

Under omtalen af Friedenreichs A_3 -materiale fremhæves det, at den af Friedenreich iagttagne, for A_3 -blodlegemerne karakteristiske, svage og ejendommelige agglutination paa objektglas — en blanding af agglutinerede og ikke-agglutinerede blodlegemer —, der staar i et ejendommeligt misforhold til A_3 -blodlegemernes kraftige absorptionsevne, ikke synes at gælde for en af familiernes A_3 -medlemmer (familien J), hvor der trods en kraftigere agglutination dog paavises en svagere absorptionsevne end sædvanligt. Muligvis skyldes dette, som fremhævet af Friedenreich, at det drejer sig om 2 typer, beroende paa hvert sit selvstændige gen.

I Friedenreichs materiale forekom endvidere i familien H. et brud paa A_3 -receptorens arvegang, og i samme familie reagerede alle A_2 -medlemmers blodlegemer, foruden af sædvanlig styrke med α_2 , svagt med α_1 . Som mulig forklaring, saavel paa de atypiske A_2 -er's fremkomst som paa bruddet paa arvegangen, antog Friedenreich, at der i denne familie fandtes et receptormodificerende gen, der sammen med A_1 -genet gav A_2 af ovennævnte type, og sammen med A_2 -genet gav A_3 .

Friedenreich antog, at den af Fischer og Hahn beskrevne svage A var A_3 , endskønt der ikke var tale om et ejendommeligt agglutinationsbillede, men absorptionsforholdet svarede til, hvad der var iagttaget hos A_3 -medlemmerne i familien J.

Det af Friedenreich fremhævede, for A_3 -blodlegemerne karakteristiske agglutinationsforhold er ikke omtalt i noget referat af Friedenreichs undersøgelser (Pietrusky, Wiener), og O. Hartmann fremhæver ved omtalen af den af ham paaviste svage » A_3 -receptor«, at det af Friedenreich omtalte agglutinationsforhold ikke er andet, end hvad der ses ved enhver svag agglutination.

Paa trods af, at Friedenreich fandt 6 tilfælde af A_3 -typen blandt ca. 4000 typebestemmelser, er A_3 ikke siden undersøgelsesernes offentliggørelse i 1936 paavist i udlandet, trods bl. a. systematiske undersøgelser af Dahr i et materiale paa 4000 typebestemmelser.

Nærværende arbejde omfatter en serologisk og genetisk undersøgelse af svage A-receptorer og herunder:

- 1) En klarlæggelse af A_3 -blodlegemernes ejendommelige agglutinationsbillede paa objektglas og af det paradoksale forhold mellem deres svage agglutination og den forholdsvis kraftige absorptions-
evne.
- 2) En serologisk adskillelse mellem de i Friedenreichs materiale iagttagne typiske repræsentanter af A_3 -typen og den ene families atypiske A_3 -repræsentanter (familien J.).
- 3) En rubricering af de af Fischer og Hahn og O. Hartmann beskrevne svage A-receptorer.
- 4) En undersøgelse af A-antigenmængden i sekret (spyt) fra personer med svage A-receptorer.

Materialet er udtaget blandt 80,000 blodtypebestemmelser og omfatter typebestemmelse af saa godt som alle nulevende familiemedlemmer til de personer, hvor der ved typebestemmelsen var iagttaget en svag A-receptor.

Kapitel I.

A_3 -materialet omfatter bestemmelsen af ialt 203 personer af type A_3 (170 A_3 og 33 A_3B).

Det vises, at A_3 -blodlegemerne i alle iso-B-sera agglutinerer svagt og i det af Friedenreich omtalte ejendommelige agglutinationsbillede: En blanding af faa, ikke særlig smaa, men temmelig skøre agglutinerer og fuldstændigt uagglutinerede blodlegemer. Denne agglutinationsform kan erkendes, saavel ved agglutination paa objektglas som ved anvendelse af henstands- eller centrifugeringsmetoden.

Til sammenligning af de svage A-receptorers agglutinations- og absorptionsforhold er anvendt A_2 - og A_2B -blodlegemer fra de samme 2 personer (H. og Kr.). Det anføres, at A_3 -blodlegemernes ejendommelige agglutination maa betegnes som svag, men at en direkte sammenligning med A_2 - og A_2B -blodlegemernes agglutination ikke giver et reelt indtryk af A_3 -blodlegemernes receptorstyrke.

Ved absorptionsforsøg absorberer A_3 -blodlegemer mere end A_2B , men mindre end A_2 -blodlegemer, og ved udtitrering viser A_3 -blodlege-

merne sig at agglutinere i større fortynding end A_2B -blodlegemer, idet A_3 -blodlegemernes ejendommelige, svage agglutination kun aftager ganske lidt i styrke med de tiltagende fortyndinger af serum.

Der er saaledes et rimeligt forhold mellem A_3 -blodlegemernes receptorstyrke maalt ved udtitrering og ved absorption i forhold til A_2B -blodlegemer.

I anti-A-immunsera agglutinerer A_3 -blodlegemer paaafaldende svagt, og receptorstyrken maalt saavel ved udtitrering som ved absorption ligger lavere end A_2B -blodlegemers receptorstyrke.

I A_3B -typen er A_3 -receptoren tydeligt hæmmet af B.

I serum fra 58 A_3 -personer paavises i intet tilfælde irregulært α_1 virksomt ved stuetemperatur.

A_3 -blodlegemernes karakteristiske agglutination i iso-B-sera og paaafaldende svage og karakteristiske agglutination i anti-A-immunsera vil altid sikre diagnosen af A_3 .

Hos 2 spædbørn paa henholdsvis 2 og 5 mdr. viste A_3 -receptoren sig lidt svagere end hos voksne, men med fuldstændig tilsvarende serologiske reaktioner.

A_3 -typen forekommer med en hyppighed af 1 % af A-gruppen.

A_3 -blodlegemerne agglutinerer kraftigere i anti-O-holdigt okseserum end A_2 -blodlegemer.

Det vises ved »oprystningsforsøg«, at A_3 -blodlegemernes ejendommelige agglutination beror paa, at blodlegemerne er udstyret med forskelligt stærkt udviklet A-receptor, idet det er muligt i en række anti-A-sera med stigende titer at fraskille blodlegemer, der viser en stadig svagere, indtil upaaviselig agglutinationsevne. Herved faas en rimelig forklaring paa, at A_3 -blodlegemernes absorptionsevne er kraftigere end A_2B -blodlegemernes, paa trods af at de tilsyneladende ved en kvalitativ agglutinationsundersøgelse er svagere end A_2B -blodlegemerne, idet en del af blodlegemerne er kraftigere receptorudstyret end A_2B -blodlegemer.

Til undersøgelse af A_3 -typens arvegang er foretaget typebestemmelse af 26 familier, der alle viser en nøje overensstemmelse med den antagelse, at A_3 -typen udvikles paa basis af et tredie allelomorft A-gen.

Ved efterundersøgelse af familien H. (Friedenreich) bekræftes, at A_2 -medlemmerne er atypisk reagerende, at A_3 -medlemmerne viser de for A_3 -typen karakteristiske serologiske træk, og at en fader, hvis genotype efter teorien skal være A_2A_3 , har en søn, der er type O. Det fremhæves, at Friedenreichs antagelse af, at der i familien findes et receptormodificerende, afsvækkende gen, maa anses for den rimeligste forklaring, idet et saadant gen sammen med A_1 -genet vil kunne give de atypiske

A_2 ere og sammen med A_2 -genet give typiske A_3 ere. Faderen, hvis genotype skal være A_2A_3 , er herefter $A_1O +$ det modificerede gen = atypisk A_2 og kan faa O-børn, atypiske A_2 -børn og sammen med en A_2 -kvinde faa A_3 -børn.

Det omtales, at bruddet paa arvegangen kan forklares ved en illegitimitet, men at den første forklaring maa foretrækkes, fordi den forklarer begge »uregelmæssigheder«, og fordi der er en paafaldende lighed mellem fader og søn. Endelig er komplementære geners indvirken paa blodtypeomraadet ikke noget ukendt fænomen, idet hele »udskiller—ikke-udskiller«-fænomenet er et eksempel paa modificerende gener, og i kapitel VII omtales desuden en type A_x , hvor indvirken af komplementærgener paa det alkoholopløselige antigensystem kan forklare de iagttagne serologiske reaktioner.

Ved undersøgelse af antigenmængden i spyt fra 72 personer af type A_1 , 53 personer af type A_2 og 27 personer af type A_3 vises, at der for alle 3 typer vedkommende findes en tydelig adskillelse mellem »udskiller«- og »ikke-udskiller«-gruppen, men at antigenmængden hos »udskillere« er aftagende fra A_1 over A_2 til A_3 , saaledes at forskellen mellem »udskiller« og »ikke-udskiller« bliver mindre fra A_1 til A_3 .

Kapitel II.

Der omtales de serologiske egenskaber ved type A_4 , iagttaget ved undersøgelse af 10 personer af denne type. A_4 -blodlegemerne er karakteriseret ved en svag og normalt udseende agglutination, der er lidt svagere end A_2B -blodlegemernes. Absorptionsevnen er tilsvarende lidt svagere end hos A_2B . Adskillelsen fra A_3 -typen er ligetil, idet A_4 -blodlegemer ikke viser tendens i retning af en agglutination som den, der er karakteristisk for A_3 -blodlegemer.

Fra A_2 adskilles A_4 udelukkende ved sin svagere agglutination og absorption. Denne forskel kommer ved en kvalitativ agglutinationsundersøgelse tydeligst frem i svagere iso-B-sera, hvorimod den udvises i de stærke iso-B-sera og i anti-A-immunsera.

A_4 -blodlegemerne agglutinerer i anti-O-holdigt okseserum med samme styrke som A_3 -blodlegemer.

I serum fra de 10 A_4 -personer paavises i 4 tilfælde irregulært α_1 , virksomt ved stuetemperatur.

Et » A_3 -medlem« af familien J. (Friedenreich), der var udlagt som fader i en paternitetssag, viste sig at være af type A_4 , og ved gennemgang af Friedenreichs forsøgsprotokol over typebestemmelsen af familien J. viser de iagttagne reaktioner sig fuldstændigt at svare til A_4 -typens serologiske karakteristica.

Til belysning af arvegangen foreligger tre familier, to undersøgt af forfatteren, og familien J., undersøgt af Friedenreich. Ved analyse af familiens typefordeling sandsynliggøres det, at A_1 -typen udvikles paa basis af et fjerde allelomorft A-gen.

Ved bestemmelse af A-antigenmængden i spyt fra 20 personer af type A_1 vises, at antigenmængden er saa ringe, at en adskillelse mellem »udskiller« og »ikke-udskiller« er umulig, og der anføres den hypotese, at det komplementære gen for udskillelse, paa basis af det lidet receptorstyrkeudviklende blodtypegen A_1 , bevirker saa ringe udvikling af receptormængden i organer og dermed i sekret, at den kun sporvis kan paavises.

Kapitel III.

De i kapitel III omtalte undersøgelser er i hovedsagen offentliggjort i 1940 (»Nachweis eines vierten allelomorphen A-gen (A_4)« — Gammelgaard og Marcussen), men da undersøgelserne er foretaget forud for de i kapitel II omtalte, og da receptoren er betydelig svagere end den i kapitel II som A_4 betegnede, korrigeres dens oprindeligt angivne plads i A-rækken til et trin lavere, og den betegnes nu A_5 . Undersøgelserne omfatter een families medlemmer og henholdsvis et barn og en moder og barn fra 2 paternitetssager, ialt 27 personer af type A_5 , deraf 3 A_5B .

A_5 -typen er karakteriseret ved en endnu svagere receptorudvikling i blodlegemerne end A_4 . Saavel ved kvalitative som kvantitative agglutinationsundersøgelser agglutinerer A_5 -blodlegemerne betydeligt svagere end A_2B -blodlegemerne. Ved absorptionsundersøgelser binder A_5 -blodlegemerne en næppe paaviselig mængde anti-A-agglutinin.

A_5 -blodlegemernes agglutination har ingen lighed med A_3 -blodlegemernes karakteristiske agglutination.

Forskellen mellem A_2 - og A_5 -blodlegemernes agglutinationsstyrke ved en kvalitativ agglutinationsundersøgelse er betydelig i iso-B-sera af normal styrke (titer 128—256), i ekstremt stærke iso-B-sera (titer 1024) og i anti-A-immunsera udviskes forskellen noget.

I anti-O-holdigt okse serum agglutinerer A_5 -blodlegemer med samme styrke som A_2 -blodlegemer.

I serum fra 15 A_5 -personer fandtes i 13 tilfælde irregulært α_1 , virkende ved stuetemperatur, deraf var i 2 tilfælde det irregulære agglutinin saa stærkt, at det foruden at agglutinere A_1 -testblodlegemer ogsaa agglutinerede A_2 -testblodlegemer.

Familiens typefordeling sandsynliggør, at A₅-typen arves paa grundlag af et med de øvrige blodtypegener allelomorft A-gen.

Undersøgelse af A-antigenmængden i spyt fra 18 personer af type A₅ viser, at A-antigenet kun kan paavises sporvis, og at en adskillelse mellem »udskillere« og »ikke-udskillere« derfor ved den anvendte teknik er umulig, og der omtales den mulighed, i lighed med hvad der anføres for A₄-typens vedkommende, at det komplementære gen for udskillelse, paa basis af det lidet receptorstyrkeudviklende blodtypegen A₅, kun bevirket en yderst ringe antigenudvikling i organer og dermed i sekret.

Kapitel IV.

Ved en sammenligning mellem de af Fischer og Hahn og O. Hartmann anførte styrkeangivelser for de paaviste svage A-receptorer og de for A₃-, A₄- og A₅-typens vedkommende iagttagne absorptions- og agglutinationsforhold sandsynliggøres det, at det af Fischer og Hahn beskrevne tilfælde af en svag A-receptor har været en A₄, og den af O. Hartmann som A₅ beskrevne svage A-receptor har været en A₅.

Kapitel V.

Fischer og Hahns angivelse af, at visse O-sera agglutinerer blodlegemer med en svag A-receptor kraftigere end B-sera med samme titer, bekræftes, idet der eksisterer en del O-sera, der agglutinerer A₃-blodlegemerne uden det karakteristiske billede, idet de i B-sera uagglutinerede blodlegemer agglutineres i O-seraene. Disse sera agglutinerer endvidere A₄- og A₅-blodlegemer med større intensitet end iso-B-sera med samme titer.

Kapitel VI.

Paa 20 kaniner med præformeret anti-A i serum er foretaget immuniseringsforsøg med A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer, saaledes at 4 kaniner først er immuniseret med A₃-blodlegemer og 2 × 8 kaniner først med henholdsvis A₄- og A₅-blodlegemer. Efter immuniseringen er anti-A-mængden bestemt ved udtitrering med A₁-blodlegemer, og endvidere er der foretaget udtitrering samtidig med A₂-, A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer, og til sammenligning er udtitreret et serum, fremstillet ved immunisering med A₁-blodlegemer, overfor de samme blodlegemer. Ca. en uge efter immuniseringens afslutning er kaninerne atter immuniseret paa den maade, at halvdelen af kaninerne i hver gruppe fortsat er immuniseret med henholdsvis A₃, A₄ og A₅-blodlegemer, den anden halvdel med

A₁-blodlegemer. Efter denne immuniserings ophør er seraene undersøgt paa samme maade som efter første immunisering.

Det fremgaar af disse immuniseringer, at der ikke kan paavises nogen forskel i A₃-, A₄- og A₅-blodlegemernes evne til ved immunisering at fremkalde A-antistof.

Gennemgaaende var de opnaaede antistofmængder selv efter 2. immunisering med A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer meget smaa, og selv om der ved anvendelsen af A₁-blodlegemer til immunisering i 2. omgang i et par tilfælde opnaaedes høje anti-A-værdier, kan det dog efter forsøgene ikke siges, at A₃-, A₄- og A₅-blodlegemerne har en svagere immuniseringseffekt end A₁-blodlegemer.

Ved udtitrering overfor A₁-, A₂-, A₃-, A₄- og A₅-blodlegemer agglutinerede alle immunseraene de omtalte blodlegemer i samme styrkeforhold som et immunserum, fremstillet med A₁-blodlegemer, og specielt A₃-blodlegemerne agglutineredes i alle sera paafaldende svagt og i det ejendommelige agglutinationsbillede, hvilket taler for, at hvad enten der anvendes A₁-, A₂-, A₃-, A₄- eller A₅-blodlegemer til immunisering, svarer kaninerne med en ensartet sammensat A-antistofproduktion.

Kapitel VII.

Der omtales et tilfælde af en svag A-receptor, betegnet A_x, der er karakteriseret ved: 1) Agglutination i iso-B-sera og anti-A-immunsera af styrke som A₅B-blodlegemer, 2) ingen paaviselig absorption i anti-A-sera, 3) ingen agglutination i anti-O-holdigt okseserum, 4) intet paaviseligt anti-A i serum, end ikke ved 4°, 5) kraftig specifik hæmning af anti-A-serum med spyt, en hæmning, der er paa højde med de værdier, der er fundet for spyt fra personer af type A₁ og A₂, der er udskillere.

Undersøgelse af familien viser, at 2 søskende er af type A₂, og 3 af type O. Forældrene er døde. At type A_x skal bero paa et selvstændigt gen, allelomorft med de øvrige blodtypelegemer bestyrkes eller afkræftes ikke af familieundersøgelsen, men de serologiske reaktioner passer daarligt med at indrullere A_x som et 6. led i A-rækken, idet den manglende agglutination i anti-O-holdigt serum og det kraftige A-antigenindhold i spyt er i modstrid med den fra A₃ til A₅ iagttagne aftagen i A-antigenindhold i spyt og den for alle 3 typer vedkommende paaviste, kraftige agglutination med anti-O, ligesom et manglende irregulært α_1 ogsaa med en vis reservation taler imod at opfatte A_x som A₆, idet man maa forvente ved svagere A-typer end A₅ i saa godt som alle tilfælde at finde irregulært α_1 , i alt fald ved de lave temperaturer. Der omtales den mulighed, at A_x opfattes som en defekt

A-type — efter familiens typer formentlig A_2 —, hvor det alkoholopløselige antigensystem er rudimentært udviklet, medens det vandopløselige er normalt udviklet. Denne »defekt« kan tænkes opstaaet enten ved bortfald af normalt forekommende, komplementære gener for udviklingen af det alkoholopløselige antigensystem, eller ved indvirken af et arveligt betinget, modificerende gen paa det alkoholopløselige antigensystem.

Muligheden af, at barnet i det af Haselhorst beskrevne tilfælde, moder A_2B , barn O, kan være A_x , diskuteres, og det fremhæves, at det i barnets serum paaviste anti-A taler imod at opfatte dets type som A_x .

Kapitel VIII.

Kapitel VIII omhandler de svage A-typers betydning for retsmedicinen og for klinikken. Den *retsmedicinske interesse* er afhængig af den paaviste arvegangs rigtighed og den sikkerhed, hvormed de svage A-receptorer kan bestemmes, herunder muligheden for forveksling med type A_2 og O, og de konsekvenser en eventuel fejlbestemmelse vil medføre.

A_3 -typen vil ikke volde differentialdiagnostiske vanskeligheder med kendskabet til det ejendommelige agglutinationsbillede. A_3 er formentlig tidligere bestemt som A_2 , idet absorptionsevnen ligger ret nær A_2 .

A_4 vil kunne forveksles med A_2 , idet forskellen mellem A_2 og A_4 ved en kvalitativ agglutinationsundersøgelse udviskes i stærke iso-B-sera og i anti-A-immunsera. At A_4 kan bestemmes som O, kan ikke udelukkes, idet kontrolundersøgelse af serum i tilfælde af, at der anvendes for svage testsera, ikke vil være nogen sikkerhed for A-diagnosen paa grund af den hyppige optræden af irregulært α_1 .

A_5 -typen vil næppe kunne bestemmes som A_2 paa grund af den meget betydeligt svagere A-receptor i blodlegemerne. Muligheden for at bestemme A_5 som O vil være stor, idet kontrolundersøgelse af serum i saa godt som alle tilfælde ikke er af værdi for A-diagnosen.

Bestemmelse af A_3 og A_4 som A_2 vil ikke medføre fejlagtige udelukkelser i paternitetssager.

I de sjældne tilfælde, hvor moder er »ikke-A«, barn A_2 og den udlagte fader A_3 eller A_4 , men bestemt som A_2 , vil dette medføre en udtalelse, hvorefter der intet er til hinder for hans faderskab, endskønt han efter den paaviste arvegang ikke kan være fader, da en person, der er af type A_3 eller A_4 , ikke kan faa afkom, der er type A_2 .

Bestemmelsen af A_4 eller A_5 som O vil ikke medføre fejlagtige udelukkelser, idet en A_4 eller A_5 ikke kan faa afkom, der er A_1 , A_2 eller A_3 .

I praksis gør det dog en forskel, om en udlagt fader bestemmes som A_4 (A_5) eller som O. Eksempel: moder »ikke-A«, barn A_1 eller A_2 , den udlagte fader A_4 (A_5). Bestemmes den udlagte fader som A_4 (A_5), vil udelukkelsen ske efter A_1A_2 -systemet, men bestemmes han som O, vil udelukkelsen ske efter ABO-systemet, og i sidste tilfælde er den vægt, der lægges paa udelukkelsen, betydeligt større end i første tilfælde.

For udelukkelsesmulighederne i paternitetssager betyder de sjældent forekommende svage A-typer kun en yderst ringe tilvækst, men paa den anden side berettiger de sjældne tilfælde, hvor saavel barn som en af de udlagte fædre er A_3 , A_4 eller A_5 , netop paa grund af typernes sjældenhed til en mere positiv udtalelse end blot, at der intet er til hinder for vedkommendes faderskab.

Opfattes familien H.s (Friedenreich) typeejendommeligheder som et resultat af komplementære geners indvirken paa de allele gener A_1 og A_2 , vil dette kunne medføre muligheder for fejlagtig udelukkelse i paternitetssager. Muligheden maa dog anses for ringe og være indeholdt i den værdi, som Retslægeraadet i sin vejledning har tillagt udelukkelser efter A_1A_2 -systemet.

Betragter man A_x som et resultat af komplementære geners indvirken paa et normalt A_2 -ankæg, er der mulighed for, at en meget svag A-receptor kan faa afkom, der er type A_2 . Risikoen for fejlagtig udelukkelse i paternitetssager er her, at A_x dels forveksles med A_5 og dels med O. En adskillelse mellem A_5 og A_x er mulig ved bestemmelse af antigenmængden i spyt, ved undersøgelse i anti-O-holdigt serum og ved bedømmelse af udviklingen af irregulært a_1 . Muligheden for at bestemme A_x som O er tilstede, men den chance, som den sikkert uhyre sjældent forekommende type A_x har for at bevirke fejlagtig udelukkelse i paternitetssager, maa antages at kunne indfattes i den reservation, som det Haselhorstske tilfælde har foranlediget ved udelukkelser efter ABO-systemet.

De svage A-typers betydning for *klinikken* kan ikke sikkert bedømmes, men det anføres, at man vil anse A_4 - og A_5 -personer for uegnede til donorer paa grund af den hyppige optræden af irregulært a_1 i deres serum. Som recipient bør A_4 - og A_5 -personer fortrinvis have transfusion fra personer af type A_2 , subsidiært type O. Bestemmelse af A_4 og A_5 som O og af A_4B og A_5B som B kan medføre, at A_4 - og A_5 -blod gives til en patient, der er type O, og A_4B - og A_5B -blod gives til en patient, der er type B. Den risiko, dette indebærer for patienten, kan ikke bedømmes, omend man ikke vil forvente, at de in vitro svagt agglutinerbare blodlegemer in vivo vil hemolyseres i nævneværdig grad.

SUMMARY

Introduction.

An introductory survey is given of the investigations that have led to a division of Group A, first into Types A_1 and A_2 later also Types A_3 (Friedenreich) and A_4 (Gammelgaard and Marcussen). Further, mention is made of a weak A receptor, determined by Fischer and Hahn, and another determined as A_3 by O. Hartmann.

In the review of Friedenreich's A_3 material it is pointed out that the weak and peculiar slide agglutination observed by him as characteristic of the A_3 blood corpuscles — a mixture of agglutinated and non-agglutinated red blood cells — which is in striking disproportion to the strong absorption power of the A_3 corpuscles, appears not to apply to the A_3 members of one of the families (Family J). In the A_3 members of this family the absorption power of the red blood cells was found to be weaker than usual, in spite of a stronger agglutination. Possibly, as emphasized by Friedenreich, this phenomenon may be due to the involvement of two types, each depending on its particular gene.

Friedenreich's material further includes Family H, presenting a discontinuity in the inheritance of the A_3 receptors, and in which the blood corpuscles of all the A_2 members gave a weak reaction with α_1 besides a reaction of the usual strength with α_2 . As a possible explanation of the appearance of the atypical A_2 individuals as well as of the discontinuity in the inheritance, Friedenreich assumed the presence in this family of a receptor-modifying gene, which in combination with the A_1 gene gave A_2 of the above-mentioned type, and together with the A_2 gene gave A_3 .

Friedenreich assumed that the weak A receptor described by Fischer and Hahn really was A_3 , although there was nothing peculiar in the agglutination picture, for its absorptive aspects corresponded to his findings in the A_3 members of Family J. The agglutinative feature emphasized by Friedenreich as characteristic of the A_3 corpuscles is not mentioned in any review of Friedenreich's investigations (Pie-

trusky; Wiener) and O. Hartmann emphasizes in his mention of the weak "A₃ receptor" (demonstrated by him) that the agglutinative phenomenon observed by Friedenreich is only what is seen in any weak agglutination.

Although Friedenreich found 6 instances of Type A₃ in the grouping of about 4000 individuals — these investigations were published in 1936 — no A₃ has since been demonstrated in other countries, in spite of systematic investigations, among others, by Dahr in a material of 4000 groupings.

The work here presented comprises serological and genetic studies on weak A receptors, including the following points:

1. Elucidation of the peculiar slide agglutination of the A₃ corpuscles and of the paradoxical proportion between their weak agglutination and their relatively strong absorption power.
2. Serological differentiation between the typical representatives of the A₃ type in Friedenreich's material and the atypical A₃ representatives in one of the families (Family J).
3. Classification of the weak A receptors described by Fischer and Hahn and by O. Hartmann.
4. Examination of the amount of A antigen in secretion (saliva) from persons with weak A receptors.

The material is picked out among 80,000 blood-grouped individuals and comprises group determinations on practically all living relatives of the persons in whom a weak A receptor was observed on the grouping.

Chapter I.

The A₃ material comprises the grouping of altogether 203 persons of Type A₃ (170 A₃ and 33 A₃B).

It is shown that A₃ corpuscles agglutinate weakly in all iso-B-sera, presenting the characteristic agglutinative picture described by Friedenreich: a mixture of few, not particularly small, but rather fragile agglutinates and completely unagglutinated corpuscles (see Fig. 2). This form of agglutination can be recognized in slide agglutination as well as on employment of test-tubes (left standing or centrifuged).

For comparison of the agglutinative and absorptive properties of the weak A receptors, the writer has employed A₂ and A₂B corpuscles

from the same two persons (H. and Kr.). It is pointed out that the peculiar agglutination of the A_3 corpuscles has to be characterized as weak, and that a direct comparison with agglutination of the A_2 and A_2B corpuscles gives no real impression of the receptor strength of the A_3 corpuscles.

In absorption experiments the A_3 corpuscles are stronger absorbents than A_2B , but weaker than A_2 . On titration, the A_3 corpuscles are found to agglutinate in higher dilution than A_2B , as the characteristic weak agglutination of the A_3 corpuscles decreases but very little in strength with increasing dilution of the serum.

Thus there is a reasonable proportion between the receptor strength of the A_3 corpuscles measured by titration and by absorption in relation to A_2B corpuscles.

In anti-A immune sera the agglutination of A_2 corpuscles is strikingly weak, and their receptor strength measured by titration as well as by absorption is lower than that of A_2B corpuscles.

In Type A_3B the A receptor is inhibited distinctly by B.

In the sera from 58 A_3 persons, no instance of an irregular α_1 , active at room temperature, could be demonstrated.

The characteristic agglutination of A_3 corpuscles in iso-B-sera and their strikingly weak agglutination in anti-A immune sera will always establish the diagnosis of A_3 .

In two infants, respectively 2 and 5 months old, the A_3 receptor was found to be a little weaker than those in adults, though with perfectly corresponding serological reactions.

The A_3 corpuscles agglutinate in anti-O-containing ox serum more strongly than A_2 corpuscles.

The frequency of Type A_3 is about 1 % of Group A.

By means of "shaking experiment" the characteristic agglutination of the A_3 corpuscles is shown to be due to the circumstance that the A receptor of these corpuscles is variable as to the development of their A receptor. For it is practicable in a series of anti-A sera with increasing titer to separate corpuscles that show an increasingly weaker agglutination power, which finally becomes non-demonstrable. This finding affords a reasonable explanation of the observation that the absorption power of the A_3 corpuscles is stronger than that of the A_2B corpuscles, although in qualitative agglutination tests they appear to be weaker than the A_2B corpuscles, as some of the corpuscles are equipped with stronger receptors than are the A_2B corpuscles.

For investigation of the inheritance of Type A_3 , blood-grouping was carried out on 26 families who all turned out to be highly consistent

with the hypothesis that Type A_3 develops on the basis of a third allelomorphous A gene.

On reexamination of Family H (Friedenreich) it is confirmed that the A_2 members react atypically, that the A_3 members show the serological features characteristic of Type A_3 and that a father whose genotype theoretically should be A_2A_3 has a son belonging to Group O. It is emphasized that Friedenreich's assumption — that there is a receptor-modifying, attenuating gene in the family — has to be considered the most reasonable explanation, as such a gene together with the A_1 gene will be able to give the atypical A_2 persons, and with the A_2 gene give typical A_3 individuals. Accordingly, the father, whose genotype has to be A_2A_3 , is then $A_1O +$ the modifying gene = atypical A_2 , and able to produce O children, atypical A_2 offspring, and together with an A_2 woman have A_3 children.

Further, it is mentioned that the discontinuity in the inheritance may be explained by illegitimacy, but that the first explanation is preferable, because it covers both "irregularities", and because there is a striking resemblance between the father and the son. Finally, the influence of complementary genes in the field of blood-grouping is no unknown phenomenon, as the entire "excretor-non-excretor" phenomenon is an example of modifying genes; and further, in Chapter VII, mention is made of a Type A_x , in which the influence of complementary genes on the alcohol-soluble antigenic system may explain the serological reaction observed.

In studies on the antigen content of the saliva from 72 Type A_1 persons, 53 Type A_2 persons and 27 Type A_3 persons, it is demonstrated that in all three types there is a distinct difference between the "excretor" group and the "non-excretor" group, but that the amount of antigen in the "excretors" is decreasing from A_1 over A_2 to A_3 , so that the difference between "excretors" and "non-excretors" decreases from A_1 to A_3 .

Chapter II.

Mention is made of the serological properties of Type A_4 , observed on examination of 10 persons of this type. The A_4 corpuscles are characterized by a weak agglutination of normal appearance — a little weaker than that of the A_2B corpuscles. Correspondingly, the absorption power is a little weaker than that of A_2B . The differentiation from Type A_3 is easy as A_4 corpuscles show no tendency to an agglutination like the one that is characteristic of A_3 corpuscles. A_4 is differentiated from A_2 exclusively by its weaker agglutination and absorption. In quan-

titative agglutination this difference is most conspicuous in relatively weak iso-B-sera, whereas it is not noticeable in strong iso-B-sera and in anti-A immune sera.

The A_4 corpuscles agglutinate in anti-O-containing ox serum as strongly as A_3 corpuscles.

In the sera from the 10 A_4 persons an irregular α_1 , active at room temperature, is demonstrated in 4 cases.

One " A_3 member" of Family J (Friedenreich), who was claimed to be the father in a paternity case, proved to be of Type A_4 ; and on going through the experimental protocol of Friedenreich on the grouping of Family J, the observed reactions were found completely to correspond to the serological characteristics of Type A_4 .

For elucidation of the inheritance, 3 families are available: 2 families examined by the writer, and Family J examined by Friedenreich. On analysis of the type distribution of the family, Type A_4 is found most probably to develop on the basis of a fourth allelomorphous A gene.

On determination of the A antigen content of the saliva of 20 persons of Type A_4 , the amount of antigen is found to be so slight as to exclude the possibility of a differentiation between "excretor" and "non-excretor". Accordingly the hypothesis is advanced: that owing to the weak receptor-developing gene for Type A_4 , the complementary gene for excretion gives such a poor development of the receptor content in organs — and thus in secretions — that it may be demonstrated merely as a trace.

Chapter III.

The principal features of the studies reported in Chapter III were published in 1940 (Gammelgaard & Marcussen: "Nachweis eines vierten allelomorphen A-Gen (A_4)"), but as these studies were carried out prior to the ones reported in Chapter II, and as the receptor here is considerably weaker than the one designated as A_4 in Chapter II, its original place in the A series is now lowered by one step, and it is designated as A_5 . These studies cover the members of one family and, respectively, one child and a mother and her child from two paternity cases — altogether 27 persons of Type A_5 , including 3 A_5B .

Type A_5 is characterized by an even weaker receptor development in the blood corpuscles than is found in Type A_4 . In qualitative as well as quantitative agglutination tests the A_5 corpuscles agglutinate far more weakly than the A_2B corpuscles. In absorption tests the A_5 corpuscles combine merely with a hardly demonstrable amount of anti-A agglutinin.

The agglutination of the A_5 corpuscles has no resemblance to the characteristic agglutination of the A_3 corpuscles (see Fig. 6).

In qualitative agglutination tests, the A_2 and A_5 corpuscles differ considerably in the strength of the agglutination in iso-B-sera of normal potency (titer 128-256); in extremely strong iso-B-sera (titer 1024) and in anti-A immune sera the difference is less pronounced.

In anti-O-containing ox serum the A_5 corpuscles agglutinate with the same strength as A_2 corpuscles.

Among the sera from 15 A_5 persons, 13 showed an irregular α_1 , active at room temperature. In 2 of these 13 cases the irregular agglutinin was so strong that, besides agglutinating the A_1 -test corpuscles, it agglutinated also A_2 -test corpuscles.

The type distribution of this family indicates that Type A_5 is inherited on the basis of an A gene allelomorphous with the other blood-group genes.

Assay of the A antigen content of saliva from 18 persons of Type A_5 shows that the A antigen can be demonstrated merely as a trace, and that a differentiation between "excretors" and "non-excretors" therefore is impracticable with the technique here employed. As in the case of Type A_4 , the possibility is mentioned that because of the slight receptor development of the Type A_5 gene, the complementary gene for excretion gives merely an extremely slight development of antigen in organs and, thus, in secretions.

Chapter IV.

Comparison between the degrees of potency given by Fischer and Hahn and by O. Hartmann for their weak A receptors and the absorptive and agglutinative properties of Types A_3 , A_4 and A_5 here observed indicates that the case of a weak A receptor described by Fischer and Hahn has been an instance of A_4 , and that the weak A receptor described by O. Hartmann as A_3 has really been an A_5 .

Chapter V.

The statement made by Fischer and Hahn — that certain O sera agglutinate blood corpuscles with a weak A receptor more strongly than do B-sera of the same titer — is confirmed. For there are some O-sera that agglutinate A_5 corpuscles without the characteristic picture, as these O-sera agglutinate the corpuscles that are not agglutinated by the B-sera. These O-sera further agglutinate A_4 and A_5 corpuscles with greater intensity than do iso-B-sera of the same titer.

Chapter VI.

Immunization experiments with A_3 , A_4 and A_5 corpuscles were carried out on 20 rabbits with preformed anti-A in their serum, in this way: 4 rabbits were first immunized with A_3 corpuscles, and 2×8 rabbits first with A_4 and A_5 corpuscles respectively. After the immunization, the anti-A content of the serum was estimated by titration with A_1 corpuscles. At the same time, furthermore, titration was carried out with A_2 , A_3 , A_4 and A_5 corpuscles. For comparison, a serum, produced by immunization with A_1 corpuscles, was titrated against the same corpuscles. About a week after the conclusion of this immunization, the rabbits were immunized again, in this way: in half of the rabbits in each group the immunization was continued with A_3 , A_4 and A_5 corpuscles respectively, while the other half was immunized with A_1 corpuscles. After the conclusion of this immunization, the sera were examined in the same manner as after the first immunization.

From these experiments it is evident that no difference can be demonstrated in the ability of the A_3 , A_4 and A_5 corpuscles to induce antibody formation on immunization.

On the whole, the amounts of antibody obtained after the second immunization with A_3 , A_4 and A_5 corpuscles were very small, and even though employment of A_1 corpuscles for the secondary immunization in a couple of cases resulted in high anti-A values, according to these experiments the immunizing effect of the A_3 , A_4 and A_5 corpuscles cannot be said to be weaker than A_1 corpuscles.

On titration against A_1 , A_2 , A_3 , A_4 and A_5 corpuscles, all the immune sera agglutinated these blood cells in the same degree as an immune serum produced with A_1 corpuscles; in particular, the A_3 corpuscles gave a strikingly weak agglutination in all the sera presenting the characteristic agglutinative picture. This suggests that no matter whether A_1 , A_2 , A_3 , A_4 or A_5 corpuscles are employed for the immunization, the rabbits respond with an A-antibody production of uniform composition.

Chapter VII.

Mention is made of an instance of a weak A receptor, designated as A_x , that is characterized by the following features: 1) agglutination in iso-B-sera and anti-A-immune sera of the same strength as A_5B corpuscles; 2) no demonstrable absorption in anti-A sera; 3) no agglutination in anti-O-containing ox serum; 4) no demonstrable anti-A in serum, not even at 4° ; 5) strong specific inhibition of anti-A serum

by saliva — an inhibition on the level with the values found for saliva from persons of Type A_1 and A_2 who are excretors.

Examination of the family of this individual shows that 2 sibs belong to Type A_2 and 3 to Group O. The parents are dead.

The possibility that Type A_x may be due to an independent gene, allelomorphous to the other blood group genes is neither corroborated nor refuted by the examination of the family, but the serological reactions are not in keeping with A_x being 1/6th member of the A series. The absence of agglutination in anti-O-containing serum and the marked A antigen content of saliva are in conflict with the decrease in the A antigen content of the saliva from A_3 down to A_5 , and also with the strong agglutination with anti-O, as demonstrated for all 3 types. Furthermore, the absence of an irregular α_1 goes likewise — though with some reservation — against the interpretation of A_x as A_6 , as one would expect in practically every A type weaker than A_5 to find α_1 irregular, at any rate at the low temperatures.

Mention is made of the possibility that A_x is to be interpreted as a defect A type — according to the family type, presumably A_2 — in which the alcohol-soluble antigen system is rudimentary, while the water-soluble has developed normally. This “defect” may conceivably have resulted from the absence of normal complementary genes for the development of the alcohol-soluble antigen system or from the influence of a hereditary modifying gene upon the alcohol-soluble system.

The possibility is discussed that the child in the case described by Hasselhorst — mother A_2B , child O — may have been A_x , and it is emphasized that the anti-A demonstrated in the serum of the child goes against the interpretation of its type as being A_x .

Chapter VIII.

This chapter deals with the significance of the weak A types to forensic medicine and to the medical clinic.

The *medicolegal significance* is dependent on the correctness of the demonstrated inheritance and the reliability with which the weak A receptors can be determined, including the possibility of their mistake for A_2 and O, together with the consequences resulting from such mistakes.

With our knowledge of its characteristic agglutinative features, Type A_3 will give no differential diagnostic difficulties. It seems safe to assume that A_3 previously has been typed as A_2 , its absorption power coming rather close to that of A_2 .

A_4 may be mistaken for A_2 , as in qualitative agglutination tests the difference between A_2 and A_4 is abolished in strong iso-B-sera and in anti-A-sera. Further, A_4 may be mistaken for O, as control examination of the serum, if the tests sera be too weak, will offer no guarantee of the A diagnosis — owing to the frequent occurrence of an irregular α_1 .

Type A_5 may hardly be mistaken for A_2 , because its A receptor is considerably weaker. On the other hand, there will be a rather great possibility of mistaking A_5 for O, as control examination of the serum in practically every instance is of no value to the A diagnosis.

Mistake of A_3 and A_4 for A_2 will not lead to any erroneous exclusion in paternity cases.

In the rare cases in which the mother is "non-A", the child A_2 , and the claimed father A_3 or A_4 , but grouped as A_2 , this misinterpretation will lead to a statement allowing of his paternity, although the demonstrated inheritance excludes him from being the father, as no person of Type A_3 or A_4 can have offspring of Type A_2 .

Mistake of A_4 or A_5 for O will not result in any erroneous exclusion, as no individual of Type A_4 or A_5 can have offspring of Type A_1 , A_2 or A_3 .

In practice it makes a difference, however, whether a claimed father is grouped as A_4 (A_5) or as O. For instance; The mother is "non-A", the child A_1 or A_2 and the claimed father A_4 (A_5). If now the claimed father is grouped as A_4 (A_5), he will be excluded after the A_1A_2 system; but if he is grouped as O, he will be excluded after the ABO system. In the latter case the importance attached to the exclusion is considerably greater than in the former.

To the possibilities of exclusion in the paternity cases relatively infrequent weak A types mean but a very slight addition. On the other hand, in the rare cases in which the child as well as one of the claimed fathers is A_3 , A_4 or A_5 , the very scarcity of these types justifies a more positive statement than that the blood grouping gives no evidence against the paternity of the person in question. If the type characters of Family J. (Friedenreich) are interpreted as resulting from influence of complimentary genes upon the allelomorphous genes A_1 and A_2 , this may imply the possibility of erroneous exclusion in paternity cases. But this possibility has to be looked upon as very slight and included in the significance which the Medicolegal Council in its guiding principles has attached to exclusion after the A_1A_2 system.

Regarding A_x as resulting from the influence of complementary genes on a normal A_2 gene, we meet with the possibility that a very weak A receptor may have offspring of Type A_2 . Here the risk of an

erroneous exclusion in paternity cases is that A_x be mistaken for A_5 or for O. Distinction between A_5 and A_x is practicable by determination of the antigen content of the saliva, by examination in anti-O-containing serum, and by estimation of the development of irregular α_1 . There is a possibility of mistaking A_x for O, it is true, but the chance of the undoubtedly most infrequent Type A_x causing an exclusion in paternity cases must be assumed to be covered by the reservation occasioned by the Hasselhorst case in exclusion of paternity after the ABO system.

The *clinical significance* of the weak A types cannot be estimated with certainty. It is pointed out that A_4 and A_5 individuals will have to be looked upon as unsuitable as donors — owing to the frequent occurrence of an irregular α_1 in their serum. As recipients, A_4 and A_5 individuals should preferably receive blood transfusion from persons of Type A_2 , alternatively Group O. Mistake of A_4 or A_5 for O and of A_4B or A_5B for B may result in A_4 and A_5 blood being given to a patient of Group O, A_4B and A_5B blood to a patient of Type B. The risk to the patient here implied cannot be estimated, although it is not to be expected that the blood corpuscles, which are weakly agglutinable in vitro, will be hemolyzed to any particular extent in vivo.

LITTERATURFORTEGNELSE

(Tallene i parentes angiver de steder i teksten, hvor vedkommende forfatter er citeret.)

1. Akune M.: Untersuchungen über die beiden Typen der Gruppeneigenschaft A des Menschen. — Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. 73:75, 1931. (94).
2. Andersen T.: Faareblodlegemers antigene Struktur. — Kbh.: E. Munksgaard 1937, pp. 207. (Disp.) (94).
3. Andersen T. Thune: Studier over Erythrocyters antigene Egenskaber. — Kbh.: E. Munksgaard 1934, pp. 120. (Disp.) (94).
4. Brahn B. & Schiff F.: Das chemische Verhalten der serologischen Gruppensubstanzen A und B, ihr Vorkommen und ihr Nachweis in Körperflüssigkeiten. — Klin. Wochenschr. 8:1523, 1929. (58).
5. Christensen J. Flamand: Undersøgelser over Antistofdannelsen ved Immunisering af Kaniner med Menneskeblodlegemer af Type A. — Kbh.: E. Munksgaard 1939, pp. 190. (Disp.) (94).
6. Coca A. & Klein H.: Hitherto undescribed pair of iso-agglutination elements in human beings. — J. Immunol. 8:477, 1923. (10).
7. Crome W.: Über Blutgruppenfragen M, Kind. — Deutsche Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med. 24:167, 1935. (58).
8. Dahr P.: Unterscheidung der Blutgruppen A₁ und A₂ mit α_2 (anti-O)-agglutininenthaltenden Hundeseren. — Klin. Wochenschr. 16:204, 1937. (41).
9. — Untersuchungen über die Möglichkeit einer serologischen Unterscheidung homozygoter und heterozygoter Menschen. — Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. 92:180, 1938. (41).
10. — Beitrag zur Verbreitung des anti-O (α_2) Agglutinins. — Klin. Wochenschr. 18:471, 1939. (41).
11. — Neuere Ergebnisse und Probleme der Blutgruppenforschung. — Klin. Wochenschr. 18:1173, 1939. (22, 37).
12. — Untersuchungen über die Ausscheidung der Blutgruppensubstanz A in Speichel. — Ztschr. f. Rassenphysiol. 11:1, 1939. (60).
13. Dahr P. & Busmann W.: Familienuntersuchungen über die Vererbung der Untergruppen A₁ und A₂. — Ztschr. f. Rassenphysiol. 10:49, 1938. (18).
14. Dahr P. & Lindau H.: Über die Ausscheidung von Blutgruppensubstanz bei einigen Säugetieren unter besonderer Berücksichtigung der Teilantigene des B. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 91:470, 1937. (60).

15. v. Decastello A. & Sturli A.: Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. — München med. Wochenschr. 49:1090, 1902. (9).
16. v. Dungern E. & Hirschfeld L.: Über gruppenspezifische Strukturen des Blutes. Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 8:526, 1911. (10).
17. Dölter W.: Untersuchungen über die gruppenspezifischen Rezeptoren des Menschenblutes und ihre Antikörper. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. — 43:95, 1925. (95).
18. Eisler M.: Über ein gemeinsames Antigen in den Zellen des Menschen und in Shigabacillen. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 67:38, 1930. (41).
19. — Über die Blutantigene in Paratyphus und Dysenterie-Shigabakterien. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 73:37, 1931. (41).
20. Fischer W. & Hahn F.: Über auffallende Schwäche der gruppenspezifischen Reaktionsfähigkeit bei einem Erwachsenen. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 84:177, 1935. (19, 22, 90, 91, 95).
21. Friedenreich V.: Über die Serologie der Untergruppen A₁ und A₂. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 71:283, 1931. (15).
22. — Ein erblicher defekter N-Receptor der wahrscheinlich eine bisher unbekannte Blutgruppeneigenschaft innerhalb des MN-Systems darstellt. — Deutsche Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med. 25:358, 1936. (58).
23. — Om den nuværende Anvendelse af Blodtypeundersøgelser i Paternitets-sager i Danmark, med særligt Henblik paa Betydningen af den saakaldte N₂-Receptor. — Nord. med. Tidsskr. 11:721, 1936. (58).
24. — Über einen eigentümlichen A-Receptor-Typus und seine Erbliehkeitsverhältnisse. — Klin. Wochenschr. 15:310, 1936. (20).
25. — Eine bisher unbekannte Blutgruppeneigenschaft (A₃). — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 89:409, 1936. (20, 35, 43).
26. — Die Untergruppen in der Blutgruppenforschung. Bemerkung zur gleichnamigen Arbeit von F. Holzer. — Klin. Wochenschr. 16:753, 1937. (20).
27. — Über die Auffassung von der Ausscheidung und Nichtausscheidung serologischer Gruppensubstanzen. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 91:39, 1937. (59).
28. — De menneskelige Typeantigeners Arvelighed. — Hospitalstid. 81:293, 1938.
29. — Einige Bemerkungen zur Frage der Vererbungsweise der A₁—A₂-Eigenschaften. — Ztschr. f. Rassenphysiol. 11:22, 1939. (18).
30. Friedenreich V. & Hartmann G.: Über die Verteilung der Gruppenantigene im Organismus der sogenannten »Ausscheider« und »Nichtausscheider«. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 92:141, 1938. (59).
31. Friedenreich V., Thyssen G. & Hartmann G.: On serological differences of the group-character A in different parts of the human organism. — J. Immunol. — 37:436, 1939. (60).
32. Friedenreich V. & Waaler G.: Sur les sousgroupes du groupe sérologique A... Compt. rend. Soc. de biol. 106:773, 1931. (34).
33. Friedenreich V. & With S.: Über B-Antigen und B-Antikörper bei Menschen und Tieren. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 78:152, 1933. (60).
34. Friedenreich V. & Worsaae E.: De l'existence de sous-groupes a l'intérieur du groupe sanguin (A) chez l'homme. — Compt. rend. Soc. de Biol. 102:884, 1929. (11, 13, 30).

35. Friedenreich V. & Zacho A.: Die Differentialdiagnose zwischen den »Unter«-gruppen A₁ und A₂. — Ztschr. f. Rassenphysiol. 4 : 164, 1931. (13, 16, 19, 40).
36. Gammelgaard A. & Marcussen P. V.: Nachweis eines vierten allelomorphen A-Gens (A₄). — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 98 : 411, 1940. (23, 79).
37. Greenfield G.: Experimentelle Untersuchungen über die gruppenspezifischen Antigene und Antikörper. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 56 : 107, 1928. (40).
38. Guthrie C. G. & Huck J. G.: On the existence of more than four isoagglutinin-groups in human blood. — The John Hopkins Hospitals Bulletins. 34 : 37, 80, 128, 1923. (10).
39. — Further studies on blood grouping. The antigenic properties of two types of group II erythrocytes. — The John Hopkins Hospitals Bulletins. 35 : 23, 1924. (10).
40. Hahn F.: Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit des B-Merkmal zwischen der Blutgruppe A₁B und A₂B. — Klin. Wochenschr. 13 : 336, 1934. (41).
41. Hara K.: Über den Antagonismus zwischen Gruppenmerkmalen und gruppenspezifischen Antikörpern im Kaninchenserum. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 67 : 125, 1930. (95).
42. Hartmann G.: Über die Verteilung der Gruppenantigene im Organismus der sogenannten »Ausscheider« und »Nichtausscheider«. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 93 : 385, 1938. (59).
43. — Group antigens in human organs. — Kbh.: E. Munksgaard 1941. pp. 172. (Disp.) (58, 59, 61, 63).
44. — On the content of group antigen in human saliva. — Det kgl. danske Videnskabernes Selskab. 16 : 2, 1941. pp. 33. (60, 63).
45. — On the occurrence of human-like A-antigens in cattle. — Det kgl. danske Videnskabernes Selskab. 15 : 10, 1941. pp. 45. (104).
46. Hartmann O.: Bluttypen A₂B med stærkt udviklet Agglutinin α_1 og denne Types Forhold til Blodtransfusioner. — Nord. Med. 1 : 42, 1939. (34).
47. Hartmann O., Hadland K. & Lundevall J. Utheim.: To tilfæld av blodtypen A₃ (Friedenreich). — Nord. Med. 10 : 1136, 1941. (21, 22, 37, 90).
48. Haselhorst G.: Blutgruppen und Vaterschaft. — Klin. Wochenschr. 7 : 1816, 1928. (19).
49. Haselhorst G. & Lauer A.: Über einen Blutgruppenkombination Mutter AB und Kind O. — Ztschr. f. menschl. Vererb.- und Konstitutionslehre. 15 : 205, 1931. (19).
50. Hirszfeld L.: Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—33. Ergebn. d. Hyg., Bakt., Immunitätsf. u. exper. Therap. 15 : 54, 1934. (19, 40).
51. Hirszfeld L. & Kostuch Z.: Über das Wesen der O-Eigenschaft und ihre Bedeutung für die Durchschlagkraft der Blutgruppen. — Schweiz. Ztschr. f. allg. Path. u. Bakt. 1 : 23, 1938. (12, 42).
52. — Untersuchungen über die Untergruppen und ihre Vererbung. — Schweiz. Ztschr. f. allg. Path. u. Bakt. 1 : 407, 1938. (42).
53. Holzer F. J.: Untersuchungen über die gerichtlichmedizinische Verwertbarkeit der Ausscheidung von Blutgruppensubstanzen. — Deutsche Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med. 28 : 234, 1937. (60).
54. Hooker S. B. & Anderson L. M.: The specific antigenic properties of the four groups of human erythrocytes. — J. Immunol. 6 : 419, 1921. (94, 95).
55. Kauerz F.: Untersuchungen über die Ausscheidung von B-Blutgruppensubstanz im Speichel. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 92 : 460, 1938. (60).

56. Kemp T.: Recherches sur le degré de sensibilité des hématies des nouveau nés. *Compt. rend. Soc. de Biol.* 99: 417, 1928. (37).
57. — Recherches sur le degré de sensibilité des hématies des embryons humains *Compt. rend. Soc. de Biol.* 99: 419, 1928. (37).
58. Kemp T. & Worsaae E.: Fortgesetzte Untersuchungen über den Empfindlichkeitsgrad der Blutkörperchen gegenüber Isoagglutininen im Kindesalter beim Menschen. — *Acta path. et microbiol. Scandinav.* 8: 71, 1931. (73).
59. Klopstock A.: Zur Kenntniss der sogenannten Untergruppen von A. — *Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap.* 74: 211, 1932. (94).
60. Lagune S.: Über scheinbares Fehlen des A-Receptors in der Gruppe AB. — *Klin. Wochenschr.* 9: 547, 1930. (19).
61. Landsteiner K.: Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. — *Wien. klin. Wochenschr.* 14: 1132, 1901. (9).
62. — Individual differences in human blood.-*Science* (N. Y.) 73: 403, 1931. (41).
63. Landsteiner K. & Levine Ph.: On the cold agglutinins in human serum. — *J. Immunol.* 12: 441, 1926. (11, 34, 39).
64. — On isoagglutinin reactions of human blood other than those defining the blood groups. — *J. Immunol.* 17: 1, 1929. (11, 15).
65. — On the inheritance and racial distributions of agglutinable properties of human blood. — *J. Immunol.* 18: 87, 1930. (11).
66. Landsteiner K. & Witt D. H.: Observations on the human blood groups, the factor A₁. — *J. Immunol.* 11: 221, 1926. (10, 30).
67. Lattes L. & Cavazutti A.: Sur l'existence d'un troisième élément d'isoagglutination. — *J. Immunol.* 9: 407, 1924. (10).
68. Laubenheimer K.: Erfahrungen mit der Blutgruppenprobe. — *Zentralbl. f. Bakt.* 144: 247, 1939. (91).
69. Lehrs H.: Über gruppenspezifische Eigenschaften des menschlichen Speichels. — *Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap.* 66: 175, 1930. (58).
70. Levine Ph.: The application of blood groups in forensic medicine. — *American Journ. of Police Science.* 3: 157, 1932 (cit. efter Thomsen O. 107). (19).
71. Mai E.: Über den Nachweis von Gruppenmerkmalen in den Organen und ihre Bedeutung für die serologische Reaktionsfähigkeit des Organismus. — *Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap.* 66: 213, 1930. (95).
72. Mino P.: Über die angebliche Existenz von mehr als zwei Isoagglutininen im menschlichen Blute. *München med. Wochenschr.* 71: 1129, 1924. (10).
73. Morville P.: Undersøgelser over Isohæmagglutininene hos Mødre og Nyfødte. — *Kbh.: J. H. Schultz* 1928. pp. 148. (Disp.) (11).
74. Morzycki G.: L'hérédité des propriétés de la sécrétion des facteurs constitutants des groupes O, A, B dans la salive. — *Compt. rend. Soc. de Biol.* 115: 658, 1934. (58).
75. Moureau P.: Contribution a l'étude des facteurs d'individualisation du sang humain. — *Louvain: F. Couterick* 1935. pp. 149. (p. 46). (104).
76. — Antigène O et antigène humaine spécifique. — *Compt. rend. Soc. de Biol.* 125: 366, 1937. (40).
77. — Étude héréditaire des groupes sanguins A₁-A₂. — *Ann. de méd. leg.* 17: 875, 1937. (18).
78. Mustakallio E.: Untersuchungen über die M-N, A₁-A₂ und O-A-B-Blutgruppen in Finland. — *Acta Soc. med. fenn. duodecim.* (Ser. A, fasc. 2, art. 4). 20: p. 1 183, 1937. (18).

79. Ouchi I.: Über die normalerweise sich im Menschenserum gelöst befindlichen Isohämagglutinogene. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 53:462, 1927. (15).
80. Pietrusky F.: Zur Vererbung der Untergruppen A₁ und A₂. — Deutsche Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med. 33:158, 1940. (18).
81. — Technik der Blutgruppenbestimmung mit Einführung in die Blutgruppenpraxis. — Berlin: J. Springer 1940. pp. 113. (22, 37).
82. Putkonen T.: Über die gruppenspezifischen Eigenschaften verschiedener Körperflüssigkeiten. — Acta Soc. med. fenn. duodecim. (Ser. A, fasc. 2) 14:p. 1—107, 1930. (58).
83. Sand K.: Om Blodtypeundersøgelserne indenfor det forensiske Arbejde paa Retsmedicinsk Institut. — Ugeskrift f. Læger. 94:610, 1932. (17). Verhdl. ber. I intern. Kongress. f. ger. & soz. Med., Bonn. 1938.
84. Sasaki H.: Über das Vorkommen gruppenspezifische Eigenschaften im Speichel und anderen Körperflüssigkeiten und den Nachweis zweier Ausscheidungstypen. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 77:101, 1932. (58, 60).
85. Schiff F.: Über den serologischen Nachweis der Blutgruppeneigenschaft O. — Klin. Wochenschr. 6:303, 1927. (16, 39).
86. — Über die gruppenspezifischen Substanzen des menschlichen Körpers. — Jena: G. Fischer 1931. pp. 102. (58).
87. — Zur Kenntniss der Blutantigene des Shigabacillus. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 82:46, 1934. (42).
88. — Die Diagnose des serologischen Ausscheidungstypus in der Blutgruppe O mittels heterogenetischen Immunserums. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 82:302, 1934. (42).
89. Schiff F. & Adelsberger L.: Über blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 40:335, 1924. (94).
90. Schiff F. & Akune M.: Blutgruppen und Fysiologie. — Münch. med. Wochenschr. 78:657, 1931. (60, 63).
91. Schiff F. & Burón F. A.: Zur Kenntniss der sogenannten Blutgruppenfermente. — Klin. Wochenschr. 14:710, 1935. (63).
92. Schiff F. & Hübener G.: Quantitative Untersuchungen über die Empfindlichkeit menschlichen Erythrocyten für Isoagglutinine. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 45:207, 1926. (10).
93. Schiff F. & Sasaki H.: Über die Vererbung des serologischen Ausscheidungstypen. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 77:129, 1932. (58).
94. — Die Ausscheidungstypus, ein auf serologischen Wege nachweisbares Mendelndes Merkmal. — Klin. Wochenschr. 11:1426, 1932. (58).
95. Seggel K. A.: Zur Frage der Bedeutung der Untergruppen für die Transfusionspraxis. — Klin. Wochenschr. 17:593, 1938. (110).
96. Sievers O.: Über den Gehalt des Speichels an sog. »Blutgruppenferment«. — Klin. Wochenschr. 13:1640, 1934. (63).
97. — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des sog. »Blutgruppenferments« im Speichel. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 85:163, 1935. (63).
98. Snyder L. H.: Studies in human inheritance. — Americ. Naturalist. 65:332, 1931. (19).
99. Stuart C. A., Sawin P. B., Wheeler K. M. & Battey S.: Group-specific agglutinins in rabbit serums for human cells. — J. Immunol. 31:25, 31, 1937. (95).

100. Taylor G. L., Race R. R., Prior A. M. & Ikin E. W.: The weak »A«-reaction found in some cases of the blood group »AB«. — Brit. M. J. 1:297, 1940. (34).
101. Therkelsen F.: Typebestemmelse ved retsmedicinske Pletundersøgelser. — Kbh.: E. Munksgaard 1935, pp. 158. (Disp.) (60).
102. Thomsen O.: Om Blodlegemernes Receptorudvikling hos nyfødte og spæde Børn. — Hospitalstid. 71:743, 1928. (37).
103. — To Tilfælde hos Voksne af formentlig AB-gruppe med ikke paavislige A-Receptor. — Ugeskrift f. Læger. 91:1017, 1929. (19).
104. — Über die gegenseitige Stärke (Dominanz) der Blutgruppengene A und B. — Ztschr. f. Rassenfysiol. 1:198, 1929. (12).
105. — Die Unterschied in den Verhalten der beiden menschlichen A-Blutgruppen (A und A₁) gegenüber Anti-A Lysin (in O- und B-Sera). — Münch. med. Wochenschr. 77:1190, 1930. (15).
106. — Die gerichtsmedizinische Bedeutung der scheinbaren und der wirklichen O-Gruppe bei der Nachkommenschaft von Eltern der AB-Gruppe. — Deutsche Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med. 16:1, 1930. (19).
107. — Recherches sur la différenciation des groupes sérologiques dans l'organisme. — Compt. rend. Soc. de Biol. 104:501, 504, 506, 1930. (15, 60).
108. — Untersuchung über die Erbllichkeit der Blutgruppen A₁ und A₂ in einem grossen Geschlecht. — Ztschr. f. Rassenfysiol. 5:98, 1932. (13).
109. — Über die A₁- und A₂-Receptoren in der sog. A-Gruppe. — Acta Soc. med. fenn. duodecim. (Ser. A, art. 9) 15:1, 1932. (40).
110. — Menneskets Blodtyper som biologisk Fænomen. — Festskrift udgivet af Københavns Universitet 1935, pp. 105. (19).
111. — Über die Zusammensetzung der Blutgruppen. A-Eigenschaft beim Menschen (A- und AB-Gruppe) und Kaninchen. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 87:335, 1936. (95, 96).
112. — Die Vererbung der Blutgruppen des Menschen. In: Baur, Hanhart, Lange und Günther (Editt.): Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 4, Berlin: J. Springer 1940, p. 333—410. (18, 41).
113. Thomsen O. & Friedenreich V.: Methode élémentaire pour la détermination des groupes sérologiques A et A₁ chez l'homme. — Compt. rend. Soc. de Biol. 103:1301, 1930. (15).
114. Thomsen O., Friedenreich V. & Worsaae E.: Über die Möglichkeit der Existenz zweier neuer Blutgruppen, auch ein Beitrag zur Beleuchtung sogenannter Untergruppen. — Acta path. et microbiol. Scandinav. 7:157, 1930. (13).
115. Wellisch S. & Thomsen O.: Über die Vier-Gen-Hypothese Thomsens. — Hereditas 14:50, 1930. (13).
116. Wiener A. S.: Blood groups and blood transfusion. — Ed. 2. Baltimore: C. Thomas 1939, pp. 306. (22, 37).
117. Wiener A. S. & Peters H. R.: Hemolytic reactions following transfusions of blood of the homologous group with three cases in which the same agglutinin was responsible. — Ann. Int. Med. 13:2306, 1940. (110).
118. Wiener A. S. & Rothberg S.: Heredity of the subgroups of group A and group AB. — Human. Biol. 5:577, 1933. (18).
119. Witebsky E.: Konstitutionserologische Studien über gruppenspezifische Antikörperbildung. — Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 59:139, 1928. (95).

120. Witebsky E. & Okabe K.: Über die Beziehungen des Rinderblutes zu menschlichen Gruppenmerkmalen. — *Klin. Wochenschr.* 6:1095, 1927. (40).
121. Witebsky E. & Satoh T.: Zur Frage des Blutgruppenferments und der Ausscheidung von Blutgruppensubstanz. — *Klin. Wochenschr.* 12:1948, 1933. (63).
122. Wolff E. & Jonsson B.: Studien über die Untergruppen A₁ und A₂ mit besonderer Berücksichtigung der Paternitätsuntersuchungen. — *Deutsche Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med.* 22:65, 1933. (18).
123. Worsaae E.: Undersøgelser over Blodlegemernes Receptorer. Særlig A-Receptorene hos Nyfødte. — Kbh.: E. Munksgaard 1934, pp. 91. (Disp.) (37, 73).
124. Yamakami K.: The individuality of semen, with reference to its property of inhibiting specially isohemoagglutinations. — *J. Immunol.* 12:185, 1926. (58).

APR 4 1961

APR 11 1961

